

Анализ выживаемости больных эпидермоидным РЛс различной степенью регрессии опухоли после ЛТ показал, что 1 год пережили $86,4 \pm 3,2\%$ больных с полным эффектом, $54,2 \pm 4,5\%$ — со значительным эффектом, $48,8 \pm 4,5\%$ — с незначительным эффектом, $29,1 \pm 5,6\%$ — без эффекта, 3 года — соответственно $38,9 \pm 4,6\%$, $11,9 \pm 3,1\%$, $4,1 \pm 1,8\%$, $5,2 \pm 2,8\%$, 5 лет — $16,9 \pm 3,7\%$, $6,1 \pm 2,6\%$, $2,5 \pm 1,4\%$, 0% ($p_{\chi^2} < 0,001$) (таблица 2). Причем $5,9 \pm 2,7\%$ больных с полной регрессией опухоли пережили 10 лет, тогда как если у больных после лечения сохранялась остаточная опухоль, независимо от ее размеров, до этого срока никто из них не дожил.

Таким образом, получено статистически значимое улучшение уровней показателей выживаемости у пациентов с полным эффектом (опухоль исчезла), по сравнению с больными, у которых после ЛТ получен значительный эффект (уменьшилась более чем на 50%) ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$), частичный эффект ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) или эффект отсутствовал ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$). Величины показателей выживаемости больных с полной регрессией опухоли после ЛТ значительно превышали таковые у больных с наличием оставшейся опухоли, независимо от степени ее регрессии.

Поэтому при дальнейшем анализе рассчитывали показатели выживаемости в двух группах больных — с полной регрессией опухоли после ЛТ и с наличием остаточной опухоли. Получены результаты, свидетельствующие о том, что степень регрессии имеет большее прогностическое значение для выживаемости, чем стадия опухолевого процесса. Только при полной регрессии опухоли независимо от стадии процесса удается получить относительно высокие уровни показателей выживаемости ($p_{\chi^2} < 0,001$) (таблица 3).

При анализе выживаемости больных, получавших ЛТ методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы, в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени регрессии опухоли после ЛТ выявлено, что показатели одно- и двухлетней выживаемости при полной регрессии выше на 40% , трехлетней — на 30% , пятилетней — на 10% , чем при наличии остаточной опухоли, независимо от стадии процесса ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

В то же время нет статистически значимых различий в выживаемости больных с I + II и с III стадиями, если в результате проведенного лечения достигнут аналогичный непосредственный объективный эффект. Так, если опухоль исчезла, то 1 год пережили $86,4 \pm 4,2\%$ больных с I + II стадиями и $86,3 \pm 4,8\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $40,2 \pm 6,1$ и $37,4 \pm 6,9\%$, 5 лет — соответственно $19,7 \pm 5,2$ и $13,3 \pm 5,2\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,274$). Если опухоль уменьшилась более чем на 50% , то 1 год пережили $58,5 \pm 6,4\%$ больных с I + II стадиями и $50,3 \pm 6,2\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $19,1 \pm 5,3$ и $4,5 \pm 3,0\%$, 5 лет — соответственно $12,7 \pm 5,1$ и $0,0 \pm 1,4\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,101$). Если опухоль уменьшилась менее, чем на 50% , то 1 год пережили $52,9 \pm 6,1\%$ больных с I + II стадиями и $43,7 \pm 6,7\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $4,4 \pm 2,5\%$ и $3,7 \pm 2,7\%$, 5 лет — соответственно $4,4 \pm 2,5\%$ и $0,0 \pm 1,7\%$ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,203$). Если в результате ЛТ эффекта не отмечено, то 1 год пережили $30,8 \pm 7,4\%$ больных с I + II стадиями и $26,6 \pm 8,5\%$ с III стадией, 3 года — соответственно $5,1 \pm 3,5$ и $5,7 \pm 5,1\%$, 5 лет — не прожил ни один больной ($p_{\log\text{-rank}} = 0,906$) (рисунок 1).

Таким образом, проведенное исследование показало, что статистически значимо лучшие результаты выживаемости после ЛТ получены у больных эпидермоидным раком легкого с I + II стадиями по сравнению с III стадией ($p_{\log\text{-rank}} = 0,033$). 1 год пережили $60,3 \pm 3,2\%$ больных с I + II стадиями и $54,6 \pm 3,5\%$ с III стадией, 3 года соответственно $18,1 \pm 2,6$ и $13,5 \pm 2,6\%$, 5 лет — $10,2 \pm 2,1$ и $3,8 \pm 1,6\%$.

Однако только при полной регрессии опухоли независимо от стадии процесса удается получить относительно высокие значения показателей выживаемости. Однолетняя онкоспецифическая выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $86,4 \pm 4,2\%$, с III стадией — $86,3 \pm 4,8\%$; при недостижении полного эффекта — $49,8 \pm 3,9$ и $43,5 \pm 4,1\%$ соответственно. Трехлетняя выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $40,2 \pm 6,1\%$, с III стадией — $37,4 \pm 6,9\%$; при недостижении полного эффекта — $9,3 \pm 2,3$ и $4,5 \pm 1,9\%$ соответственно. Пятилетняя выживаемость больных с I + II стадиями при полной регрессии — $19,7 \pm 5,2\%$, с III стадией — $13,3 \pm 5,2\%$; при недостижении полного эффекта — $6,6 \pm 2,1$ и $0,0 \pm 0,6\%$ соответственно ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

Литература

1. Лактионов К.К. и др. // *Практ. онкол.* – 2006. – № 3. – С. 145–153.
2. Немкова Е.В., Мус В.Ф. // *Вопр. онкол.* – 2008. – № 1. – С. 78–81.
3. Вальков М.Ю. и др. // *Там же.* – 2003. – № 5. – С. 647–651.
4. Willner J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52. – P. 382–289.
5. Miyamoto T. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 66, № 2. – P. 127–140.

Н.В. Білозор, Н.А. Мітряєва,
В.П. Старенький, О.М. Тарасова,
Т.С. Бакай

*ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків*

Пухлинний маркер CYFRA 21-1 в оцінці ефективності променевого лікування місцевопоширених форм недрібноклітинного раку легени

Tumor marker CYFRA 21-1 in assessment of radiation treatment efficacy at local non-small-cell lung cancer

Summary. The results of radiation therapy (RT) at various fractionation modes with Etoposide and Cisplatin modification in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) are analyzed. The objective effect of accelerated RT was accompanied by statistically significant reduction of blood serum CYFRA 21-1 level (an index of proteolytic tumor degradation). It was established that the dynamics of blood serum CYFRA 21-1 expression coincided with the clinical findings and could be used for prognosis and monitoring of chemoradiation therapy efficacy in patients with NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation modes, objective effect, CYFRA 21-1 expression.

Резюме. Проведен анализ результатов лучевой терапии (ЛТ) различными режимами фракционирования с модификацией этопозидом и цисплатином больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Объективный эффект при использовании ускоренных режимов ЛТ сопровождался статистически достоверным снижением уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови, являющимся показателем протеолитической дегградации опухоли. Установлено, что динамика экспрессии CYFRA 21-1 в сыворотке крови совпадает с клиническими результатами и может применяться для прогноза и мониторинга эффективности химиолучевого лечения больных НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, режимы ускоренного фракционирования, объективный эффект, экспрессия CYFRA 21-1.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, променева терапія, режими прискореного фракціонування, об'єктивний ефект, експресія CYFRA 21-1.

Реальну допомогу при оцінці прогнозу, радикальності лікування, моніторингу ефективності протипухлинної терапії, що проводиться, надають дані про зміну вмісту в крові пухлинних маркерів, які нині вивчені при багатьох злоякісних новоутворах. Європейська група з вивчення пухлинних маркерів (EGTM) рекомендує при раці легені (РЛ) визначення таких онкомаркерів: HCE, PEA, CYFRA 21-1.

Для недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) маркером вибору є CYFRA 21-1, що становить розчинні фрагменти цитокератину-19 з молекулярною масою 30–40 кДа, надходження якого у кров'яне русло залежить від тканинної протеолітичної активності. При цьому фрагменти, які утворюються в результаті протеолітичної деградації цитоплазматичних структурних компонентів епітеліальних клітин, можуть ідентифікуватися в сироватці крові радіоімунологічним та імуоферментним методами за допомогою комбінації двох моноклональних антитіл — Ks 19,1 і BM 19,21. Як показник ступеня деградації злоякісної тканини та індукції апоптозу, рівень маркера корелює зі стадією захворювання та ефективністю лікування, що проводиться [1–4].

У здорових осіб рівень маркера не перевищує 2,3–3,3 нг/мл, тобто дискримінаційний рівень (ДР) — допустима верхня межа показника онкомаркера у здорових осіб — 3,3 нг/мл. Чутливість онкомаркера (частка істинних позитивних випадків, що були правильно ідентифіковані за допомогою тесту) в середньому складає приблизно 70%, і варіює за різними джерелами, від 47 до 80% [5–7]. Як повідомляють деякі автори, чутливість CYFRA 21-1 змінюється залежно від стадії НДРЛ: при I і II стадіях складає 50–75%, тоді як при III стадії збільшується до 62–78%, а при IV стадії — до 77–100%. Специфічність онкомаркера (частка істинних негативних випадків, що були правильно ідентифіковані за допомогою тесту) складає 96,2% [3, 6].

Період напівжиття для CYFRA 21-1 становить лише декілька годин, тому швидкість зниження рівня онкомаркера після операції може служити індикатором радикальності оперативного лікування. Операція вважається радикальною, якщо через тиждень після її проведення рівень CYFRA 21-1 знижується до нормальних цифр, адже залишається велика вірогідність подальшого прогресу хвороби. Слід зазначити, що підвищення рівня онкомаркера на декілька місяців випереджає клінічні симптоми і можливі результати інструментальних методів підтвердження рецидиву захворювання після операції. З визначенням рівня онкомаркера в процесі хемотерапії можливо контролювати ефективність лікування цитостатиками [2, 5, 8]. Проте, застосування цього онкомаркера для індивідуалізації і моніторингу променевого лікування НДРЛ вимагає подальшого вивчення.

Метою цього дослідження стало вивчення рівня експресії CYFRA 21-1 при різних схемах променевої терапії хворих на НДРЛ для прогнозу і моніторингу ефективності хемотерапевтичного лікування.

Для оцінки впливу різних режимів променевої терапії (ПТ) на експресію CYFRA 21-1 відібрані 58 неоперабельних хворих зі місцево поширеним НДРЛ IIIA–IIIB стадій, яким за період 2009–2011 рр. проведений радикальний курс ДПТ поєднано з етопозидом (1-ша і 2-га групи), цисплатином (3-тя група).

Згідно із завданням клінічного дослідження, хворі були поділені на 3 групи: 1-шу склали 23 пацієнти, що отримали ПТ в режимі прискореного гіперфракціонування з ескалацією дози (1,2 Гр + 1,2 Гр на I етапі з подальшим збільшенням дози за фракцію 1,6 Гр + 1,6 Гр до СОД ізоэффективної 68–70 Гр) і модифікатор — етопозид (СД 300 мг); 2-га група включала 15 хворих, яким радіотерапію проведено методом прискореного гіперфракціонування (1,6 Гр + 1,6 Гр на I етапі з подальшим зменшенням дози за фракцію 1,2 Гр + 1,2 Гр до СОД ізоэффективної 68–70 Гр) у поєднанні з етопозидом (СД 300 мг); 3-тя група — 20 пацієнтів, що отримали ПТ прискореним гіперфракціонуванням з ескалацією дози і модифікатор — цисплатин (СД 150 мг). Рівень онкомаркера в сироватці крові визначався імуоферментним методом до початку ПТ і через тиждень після її закінчення. Ступінь регресії пухлинного процесу оцінювали за даними рентгенівського і комп'ютерно-томографічного обстеження.

Всі дослідження виконувалися під контролем Комітету з медичної етики ДУ ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0. Для перевірки вірогідності відмінностей застосовували t-критерій Ст'юдента. Для визначення статистичної значущості відмінностей величин використовували критерій Вілкоксона (при порівнянні парних вибірок), розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,01$.

При аналізі морфологічної структури пухлини у хворих здебільшого переважав плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання (74,1%), тоді як інші морфологічні форми (аденокарцинома, крупноклітинний рак) виявлялися значно рідше. Початкові величини показника CYFRA 21-1 в сироватці крові хворих на НДРЛ III стадії залежно від морфологічного типу пухлини представлені в таблиці 1.

При дослідженні зв'язку тесту CYFRA 21-1 і гістологічного варіанту НДРЛ встановлено, що у вибірці плоскоклітинного раку кількість пацієнтів з підвищеним рівнем маркера є максимальною порівняно з іншими вибірками (аденокарцинома, крупноклітинний рак). У 33 випадках (76,7%) підтвердженого плоскоклітинного раку початкові значення показника онкомаркера CYFRA 21-1 перевищували граничне значення 3,3 нг/мл, тоді як при інших гістологічних варіантах чутливість онкомаркера виявилася дещо нижчою — 60,0%.

У цьому дослідженні для CYFRA 21-1 вибраний дискримінаційний рівень в 3,3 нг/мл. При аналізі динаміки вмісту онкомаркера в сироватці крові хворі на НДРЛ в кожній групі були розділені на 2 підгрупи: А — величини показника CYFRA 21-1 після лікування $\leq 3,3$ нг/мл; Б — величини показника онкомаркера $> 3,3$ нг/мл.

Рівні CYFRA 21-1 в процесі променевої терапії представлені в таблиці 2.

Як можна побачити з таблиці 2, рівень експресії CYFRA 21-1 у сироватці крові хворих на НДРЛ після проведення хемотерапевтичної терапії прискореними режимами фракціонування статистично вірогідно знижується в підгрупах А: 1-ї групи — в 3,2 разу, 3-ї групи — в 2,2 разу. Проте статистично вірогідної різниці між групами не виявлено. У 2-й групі (підгрупа А) відмінності в рівнях показника онкомаркера до і після лікування, можливо, будуть вірогідні при дослідженні більшої кількості пацієнтів.

У ході дослідження встановлено, що річна виживаність і позитивний ефект (повна і часткова регресія) вищі в 1-й групі, де застосовували схему прискореного гіперфракціонування з ескалацією дози і модифікацію етопозидом.

Рівень CYFRA 21-1 залежно від морфологічного типу НДРЛ (до лікування), нг/мл

Морфологічний тип захворювання	Кількість пацієнтів		Чутливість тесту (%)
	вибірка	з перевищенням ДР	
Плоскоклітинний рак	43	33	76,7
Неплоскоклітинний рак	15	9	60,0
Усього	58	42	72,4

Примітка. ДР — дискримінаційний рівень CYFRA 21-1 в 3,3 нг/мл.

Рівень CYFRA 21-1 у хворих на НДРЛ в динаміці хемопротеневої терапії, нг/мл

Група (n)	Підгр. (n)	CYFRA		Ступінь регресії		Річна виживаність
		до лікування	після лікування	> 50%	< 50%	
		X ± s	X ± s	Абс./%	Абс./%	
I (23)	A (14)	4,91 ± 4,74	1,53 ± 0,61*	13/92,9	1/7,1	11/78,6
	B (9)		5,49 ± 2,03	5/55,6	4/44,4	4/44,4
II (15)	A (9)	4,15 ± 2,35	2,15 ± 0,74	8/88,9	1/11,1	7/77,8
	B (6)	7,79 ± 2,63	6,47 ± 2,49	2/33,3	4/66,7	2/33,3
III (20)	A (13)	3,84 ± 2,25	1,76 ± 0,57*	10/76,9	3/23,1	9/69,2
	B (7)	7,71 ± 5,29	5,96 ± 2,45	2/28,6	5/71,4	3/42,9

Примітка. n — кількість хворих; * — відмінності до і після лікування статистично вірогідні, $p < 0,01$ (критерій Вілкоксона); А — підгрупа хворих, де після лікування CYFRA 21-1 $\leq 3,3$ нг/мл, Б — підгрупа хворих, де після лікування CYFRA 21-1 $> 3,3$ нг/мл.

Річна виживаність складала $65,2 \pm 10,2\%$ проти $60 \pm 13,1$ і $60 \pm 11,2\%$ в 2-й і 3-й групах відповідно, $P_1 - P_{2,3} > 0,05$; позитивний ефект — $78,3 \pm 8,8\%$ в 1-й групі проти $66,7 \pm 12,6$ і $60 \pm 11,2\%$, відповідно в 2-й і 3-й групах, $P_1 - P_{2,3} > 0,05$. Таким чином, відмінності між групами статистично невірогідні.

При оцінці об'єктивної відповіді відмічено, що при нормалізації значення CYFRA 21-1 ($\leq 3,3$ нг/мл) у $86,1 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) хворих на місцевопоширений НДРЛ рівень регресії пухлинного процесу перевищив 50%, а річна виживаність складала $75 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$). У випадках, коли після хемопротеневого лікування експресія онкомаркера залишалася вище $3,3$ нг/мл, позитивні величини клінічних показників відмічені лише в $40,9 \pm 10,7\%$ випадку. При цьому виживаність упродовж року виявилася в 1,8 рази нижчою.

Біологічні особливості НДРЛ, зокрема, вміст відповідного цитокератину-19 в епітеліальному пласті, швидке зростання епітеліальної пухлини і її інтенсивний кровотік забезпечують високі тестові характеристики CYFRA 21-1. У результаті дослідження встановлено, що зниження величини показника CYFRA 21-1 до $3,3$ нг/мл, на фоні регресії пухлинного процесу понад 50% свідчить про ефективність хемопротеневого лікування. Таким чином, рівень онкомаркера в динаміці такого лікування, як показник тканинної протеолітичної активності і деградації пухлинних клітин, може застосовуватися для прогнозу і моніторингу ефективності хемопротеневого лікування хворих на НДРЛ.

Отже, з огляду на викладене, можна зробити такі висновки. Рівень експресії CYFRA 21-1 в сироватці крові хворих на НДРЛ після проведення хемопротеневої терапії прискореними режимами фракціонування з етопозидом або цисплатином статистично вірогідно знижується в 3,2–

2,2 рази у $62,1\%$ ($< 3,3$ нг/мл) і супроводжується регресією пухлинного процесу (більше 50%) в $86,1\%$ випадків.

Найбільш інформативний сироватковий тест на CYFRA 21-1 для плоскоклітинного варіанту НДРЛ, при якому чутливість онкомаркера найвища — $76,7\%$.

Динаміка рівнів показника CYFRA 21-1 в сироватці крові збігається з клінічними результатами і може застосовуватися для прогнозу і контролю ефективності хемопротеневого лікування хворих на НДРЛ, передусім плоскоклітинного морфологічного типу. Зниження експресії онкомаркера в крові в процесі лікування нижче ДР ($3,3$ нг/мл) на фоні зростання регресії понад 50% свідчить про ефективність терапії, що проводиться. Відсутність значущої динаміки на фоні регресії пухлини менше 50% свідчить про резистентність пухлини до проведеної терапії.

Література

1. Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. // Пробл. клінич. мед. — 2008. — № 2 (14). — С. 10–17.
2. Zissimopoulos A., Stellos K., Permenopoulou V. et al. // Hell J. Nucl. Med. — 2007. — Vol. 10 (1). — P. 62–66.
3. Пугачев К.К., Соколов А.А., Азизова З.Э., Рябов Д.Ю. // Рос. онкол. журн. — 2009. — № 1. — С. 26–32.
4. Pujol J.L., Molinier O. et al. // Br. J. of Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 2097–2105.
5. Molina R., Filella X., Auge J.M. et al. // Tumour Biol. — 2003. — Vol. 24 (4). — P. 209–218.
6. Esmat Ali Abd El-Nabi, Nada Ezz El-Din Goma et al. // J. of Applied Sciences Research. — 2009. — Vol. 5 (9). — P. 1195–1201.
7. Ardizzone A. et al. // Cancer. — 2006. — Vol. 107. — P. 2842–2849.
8. Nisman B., Biran H., Heching N. et al. // Br. J. Cancer. — 2008. — Vol. 98 (1). — P. 77–79.