

Н.А. Мітряєва,
М.А. Ішханова,
В.П. Старенький,
Т.С. Бакай,
Л.І. Гребенік

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Оцінка експресії пухлинних маркерів для моніторингу ефективності променевої терапії онкологічних захворювань

Evaluation of tumor marker expression at radiotherapy efficacy monitoring in cancer patients

Цель работы: Разработать критерии использования онкомаркеров (ПСА, бомбесина) для мониторинга эффективности лучевой терапии рака предстательной, грудной желез и рака легкого.

Материалы и методы: Исследованы в динамике лучевой терапии соотношения между свободным и общим ПСА у 82 больных раком предстательной железы, экспрессия ПСА, Ca 15-3, лактоферона и Ca-125 у 80 больных раком грудной железы, содержание бомбесина у 49 больных раком легкого при классическом и ускоренном фракционировании. При этом использованы клинико-инструментальные, радиоиммунологические, иммуноферментные, статистические методы исследования.

Результаты: Показана 95 %-ная чувствительность и 80 %-ная специфичность соотношения свободного ПСА к общему. Установлен дискриминантный уровень этого соотношения, который равняется 12 % для рака предстательной железы. Доказано, что на основании уровня бомбесина можно проводить мониторинг эффективности лучевой терапии у больных мелкоклочечным раком легкого при классическом и ускоренном фракционировании, а у больных плоскоклеточным раком легкого — лишь при ускоренном. Соотношение $\text{ПСА}_{\text{своб.}} / \text{ПСА}_{\text{общ.}} \times 100\%$ является чувствительным, органоспецифичным, опухолевым тестом для мониторинга эффективности лучевой терапии РПЖ. Дискриминантный уровень данного показателя — 12 %, увеличение его значения указывает на эффективность лучевой терапии, а снижение к концу лечения ($< 12\%$) — на недостаточную ее эффективность. Необходимо определять это соотношение до и после лечения.

Выводы: Впервые рассмотрена возможность использования ПСА для мониторинга эффективности лучевой терапии у больных раком предстательной железы и разработаны критерии его применения относительно дискриминантного уровня. Показана малоинформативность использования общепринятых опухолевых маркеров рака грудной железы для оценки эффективности лучевой терапии (вследствие низкой корреляции результатов с клиническими данными).

Установлена возможность применения онкомаркера бомбесина для мониторинга эффективности разных режимов облучения при раке легкого.

Ключевые слова: лучевая терапия, фракционирование, онкомаркеры, мониторинг

Objective: To develop criteria of application of tumor markers (prostatic specific antigen (PSA, bombesin) for monitoring radiotherapy efficacy in prostate, breast and lung cancer.

Material and Methods: The study involved 82 patients with prostate cancer (PC), 80 patients with breast cancer (BC) and 49 patients with lung cancer (LC). All patients were examined before the treatment and after radiotherapy course. Free to total PSA ration was measured in PC patients using IEA commercial kits (Microwell, USA).

Ca-15-3 and Ca-125 in BC patients were evaluated using IEA kits (Diatec, USA). To study bombesin levels in the blood of LC patients commercially available ^{125}I -RIA-kit (DRY, USA) were used.

Results: 95 % sensitivity and 80% specificity for the ratio free to total PSA in PC patients ($\text{PSA}_{\text{free}} / \text{PSA}_{\text{total}} \times 100\%$) was shown. It was established for PC patients that discriminative level of this ratio was equal to 12 %. Bombesin allowed to perform monitoring of radiotherapy efficacy in small-cell LC patients (traditional and accelerated fractionation) and in squamous cell LC patients (accelerated fractionation). Low informativity of using Ca-125 and Ca 15-3 tumor markers in BC patients because of a low correlation between the results of immunoassay and clinical dates was shown.

Conclusion: The possibility to use PSA for monitoring of radiotherapy efficacy in prostate cancer was studied. Low efficacy of generally accepted tumor markers of breast cancer in evaluation of radiotherapy efficacy was proved to be due to low correlation of the results with clinical data. The possibility to use bombesin for monitoring of the efficacy of various irradiation modes in lung cancer was established.

Key words: radiation therapy, tumor markers, monitoring.

Дослідженнями останніх років доведена перспективність широкого впровадження в клінічну практику визначення онкомаркерів з метою діагностики, оцінки поширеності захворювання, моніторингу хірургічного та хемопроменевого лікування, що дає змогу вчасно виявляти рецидиви та віддалене метастазування. Цим питанням присвячені численні дослідження та публікації [1–4]. У зв'язку із зростанням за останнє десятиріччя захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ),

грудної залози (РГЗ) та легень (РЛ) на особливу увагу заслуговують такі онкомаркери, як специфічний антиген передміхурової залози (ПСА) і бомбесин, використовувані для діагностики даних онкопатологій.

Усе це зумовлює зростаючий інтерес до згаданих пухлинних маркерів з огляду на їх потенційні можливості щодо оцінки ефективності того чи іншого виду лікування хворих та прогнозування подальшого перебігу захворювання [3, 4]. Перспективною в цьо-

му відношенні видається розробка нових скринінгових програм, які б дозволили проводити лікування хворих за оптимальною схемою. Зважаючи на важливу роль променевої терапії (ПТ) у комплексному лікуванні РПЗ і РЛ, актуальність використання специфічних пухлинних маркерів — ПСА і бомбезину — для моніторингу її ефективності не викликає сумніву. Цій проблемі присвячені новітні дослідження. Так, група вчених із Великобританії вивчала особливості динаміки рівня ПСА при радикальній ПТ у хворих з локалізованим РПЗ, унаслідок чого були виявлені закономірності, на підставі яких можна прогнозувати подальший перебіг хвороби [4, 5].

Проте через неоднаковий ступінь поширеності захворювання, а також застосування різних режимів ПТ залишається чимало невивчених питань, серед яких чільне місце посідає проблема застосування онкомаркерів для оцінки ефективності радіотерапії. Це зумовлює актуальність розробки науково обґрунтованих критеріїв використання ПСА і бомбезину для моніторингу ефективності ПТ.

Одне з найпоширеніших онкозахворювань у жінок — РГЗ [6]. Накопичено багато даних стосовно клінічного значення онкомаркерів (СА-125, СА 15-3, лактоферону, ПСА) у таких хворих [7–9]. Але є ще багато нез'ясованих питань щодо їх прогностичної ролі при різних видах лікування цього захворювання, у тому числі при ПТ. Тому метою даного дослідження є оцінка рівня експресії згаданих пухлинних маркерів для можливого їх застосування при моніторингу променевої терапії РПЗ, РГЗ і РЛ.

Методика дослідження

У 82 хворих на РПЗ III–IV стадії (20 хворих з аденомою передміхурової залози такого ж віку — контрольна група), віком 60–70 років (медіана віку — 65 років), визначали вміст загального та вільного ПСА в сироватці крові перед ПТ, в середині та наприкінці курсу, а також за три місяці по його закінченні, з використанням імуноферментного методу та тест-системи КІТ-ІФА фірми Microwel (США). Променеву терапію здійснювали на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-АМ за розщепленою методикою (60–65 Гр сумарно за курс). Результати оцінювали за ступенем регресії первинного осередку і зникненням дизуричних явищ та больового синдрому на підставі даних УЗД і КТ-досліджень. Усім пацієнтам проводили лікування за радикальною програмою.

У 80 хворих на РГЗ віком 25–60 років (медіана віку —

37 років) у динаміці ПТ (55–60 Гр сумарно за курс) і 20 — з фіброаденомою грудної залози такого ж віку (контрольна група) вимірювали рівень онкомаркерів ПСА, Са 15-3, лактоферону і Са-125 у сироватці крові на початку та наприкінці курсу ПТ імуноферментним методом за допомогою тест-системи КІТ-ІФА фірми BIORSD (США); у 49 хворих на дрібноклітинний рак легень (ДРЛ) та плоскоклітинний (ПРЛ) віком 47–70 років (медіана віку — 56 років) у динаміці ПТ при режимах класичного (2 Гр × 5 фр./тижд., сумарно за курс — 55–60 Гр) та прискороного фракціонування (1,6 Гр + 1,6 Гр на день, СОД — 64 Гр з 2-тижневою перервою після 32 Гр), а також 20 хворих на хронічне неспецифічне захворювання легень (ХНЗЛ) того ж віку вимірювали рівень бомбезину в динаміці ПТ методом РІА, з використанням Bombezin ¹²⁵I-Ria-Kit фірми DRG (США). Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакета SPSS for Windows (версія 7.5.2).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що в 78 % хворих на РПЗ до лікування спостерігався підвищений рівень ПСА, а в 22 % — нормальний. Фактором, що обмежує використання загального ПСА для ранньої діагностики та скринінгу РПЗ, є його низька специфічність, обумовлена підвищеною концентрацією даного маркера в сироватці крові хворих із доброякісними захворюваннями передміхурової залози (10,1–20,0 нг/мл), а також здорових чоловіків похилого віку (4,1–10,1 нг/мл) — «сірої зони».

У зв'язку з цим вивчали фракцію вільного ПСА. Виявилось, що при РПЗ відношення $\text{ПСА}_{\text{вільн.}} / \text{ПСА}_{\text{заг.}} \times 100\%$ не перебільшує 12 %, під час малігнізації процесу це співвідношення зменшується до дуже низьких значень, а при гіперплазії збільшується до 30 %. Згідно з даними літератури, при РПЗ специфічність цього показника сягає 90 % [10].

Наведені дані літератури та результати власних досліджень довели необхідність визначення в сироватці крові як загального, так і вільного ПСА. Після лікування всі хворі на РПЗ за показниками загального ПСА були розподілені на три групи.

У першій групі (46 осіб) рівень загального ПСА на початку лікування був високим ($x = 39,3$), у середині курсу знизився майже вдвічі ($x = 19,5$), а наприкінці зменшився практично в 5 разів (табл. 1). Через 3 місяці рівень загального ПСА в цій групі сягав контрольних величин, що відповідало позитивному ефекту (регресія пухлини > 50 %).

Як видно з табл. 1, при ефективній ПТ між вільним та загальним ПСА співвідношення наближається до рівня контрольних величин і через три місяці не відрізняється від показників контрольної групи, що корелює з клінічним ефектом лікування.

Другу групу склали 18 осіб, у яких рівень загального ПСА на початку лікування був низьким — 5,44 нг/мл; до середини курсу лікування знизився в 1,6, а до кінця — в 2,6 рази, залишаючись стабільним і через три місяці (табл. 2).

Попри низький рівень загального ПСА, у цій групі спостерігався несприятливий клінічний ефект — метастазування в кісткову систему. Експресія вільного ПСА від загального змен-

шувалася в динаміці лікування і до кінця його курсу досягла 6,3 %, що вказувало на малигнізацію процесу. Таке становище може зумовлюватися істотною гетерогенністю видів аденокарцином передміхурової залози та ступенем їх диференціювання. Отже, в групі хворих із початково низьким рівнем загального ПСА оцінка відношення вільного ПСА до загального дозволила виявити підсилення чутливості методу до 95 % та специфічності — до 80 %.

До третьої групи ввійшли 18 хворих на РПЗ, у яких рівень загального ПСА був високим до лікування, до середини та наприкінці курсу незначно змінився, а рівень відношення вільного ПСА до загального залишався низь-

Таблиця 1 — Рівень ПСА у хворих на РПЗ із низьким рівнем ПСА (наприкінці лікування) при моніторингу променевої терапії

Table 1 — PSA level in patients with PC with low initial PSA level (in the end of treatment) at radiation therapy monitoring

| Термін обстеження | ПСА | Кількість хворих | Середнє | Медіана | Мінімум | Максимум | LQ | UQ |
|------------------------------|----------|------------------|----------------------|---------|---------|----------|------|------|
| До лікування | загальн. | 46 | 39,3* | 37 | 11 | 80 | 25 | 51 |
| | вільн. | | 2,97* | 2,65 | 0,05 | 9,8 | 1,2 | 4,1 |
| В середині лікування | загальн. | 46 | 19,5* | 18,25 | 5,5 | 39,5 | 12,6 | 26 |
| | вільн. | | 1,7* | 1,6 | 0,7 | 3,7 | 1,3 | 2,2 |
| Після лікування | загальн. | 46 | 8,1** | 7,9 | 0,5 | 19,5 | 3,4 | 11 |
| | вільн. | | 1,2 | 1,3 | 0,1 | 2,8 | 0,6 | 1,7 |
| Через 3 міс. після лікування | загальн. | 46 | 3,65**, ^Δ | 3,65 | 0,5 | 7,5 | 0,8 | 6 |
| | вільн. | | 0,69 | 0,7 | 0,1 | 1,4 | 0,2 | 1,1 |
| Контрольна група | загальн. | 20 | 3,86 | 3,65 | 0,2 | 8 | 1,4 | 5,95 |
| | вільн. | | 0,81 | 0,9 | 0,06 | 1,9 | 0,4 | 1,13 |

Примітка. Вірогідно відносно: * — контролю; ** — закінчення лікування; ^Δ — середини лікування.

Таблиця 2 — Рівень ПСА при моніторингу променевої терапії у хворих на РПЗ з низьким рівнем ПСА (на початок і кінець лікування), нг/мл

Table 2 — PSA amount (in patients with PC with low initial PSA level (at the beginning and in the end of treatment), at radiation therapy monitoring, ng/ml

| Термін обстеження | ПСА | Кількість хворих | Середнє | Медіана | Мінімум | Максимум | LQ | UQ | Std. dev. |
|------------------------------|----------|------------------|---------|---------|---------|----------|------|------|-----------|
| До лікування | загальн. | 18 | 5,44 | 5,85 | 0,4 | 11,5 | 1,6 | 8,4 | 1,8 |
| | вільн. | | 0,49 | 0,45 | 0,02 | 1,3 | 0,1 | 0,7 | 0,4 |
| В середині лікування | загальн. | 18 | 3,4 | 3,5 | 0,4 | 8,7 | 0,8 | 5,2 | 1,7 |
| | вільн. | | 0,27* | 0,3 | 0,04 | 0,9 | 0,09 | 0,4 | 0,1 |
| Після лікування | загальн. | 18 | 2,07 | 2,05 | 0 | 8,2 | 0,16 | 3,5 | 0,19 |
| | вільн. | | 0,13* | 0,1 | 0 | 0,4 | 0 | 0,2 | 0,07 |
| Через 3 міс. після лікування | загальн. | 18 | 2,07 | 2,3 | 0,5 | 4,2 | 0,6 | 3,4 | 0,7 |
| | вільн. | | 0,16* | 0,12 | 0,04 | 0,4 | 0,06 | 0,2 | 0,08 |
| Контрольна група | загальн. | 20 | 3,86 | 3,65 | 0,2 | 8 | 1,4 | 5,95 | 1,0 |
| | вільн. | | 0,81 | 0,9 | 0,06 | 1,9 | 0,4 | 1,13 | 0,05 |

Примітка. * — вірогідно відносно контролю.

ким у динаміці ПТ — від 6,5 до 13 % протягом усього курсу лікування і через три місяці по його завершенні (табл. 3).

У цій групі також спостерігався несприятливий клінічний ефект — метастазування в кісткову систему. При моніторингу ПТ аж до кінця лікування рівень вільного ПСА практично не змінювався і залишався стабільним через три місяці по закінченні лікування. Співвідношення вільного і загального ПСА спочатку коливалося від 0 до 14 %, а наприкінці курсу ці коливання невірогідно відрізнялися від початкових значень, залишаючись у тих самих межах і через три місяці.

Дослідження експресії вільного і загального ПСА та їх співвідношення у хворих на РПЗ у динаміці ПТ дали змогу встановити параметри чутливості (89 %) та специфічності (90 %) комплексного визначення загального і вільного ПСА в динаміці ПТ, дискримінантного рівня (припустима верхня межа концентрації онкомаркера у здорових осіб та у пацієнтів із добро-

якісними пухлинами), які дозволяють розробити критерії результативності використання маркера ПСА для моніторингу ефективності ПТ РПЗ і провести такий моніторинг (табл. 4).

У хворих на РГЗ визначення групи вказаних пухлинних маркерів зумовлене недостатньою інформативністю кожного з них окремо для диференційної діагностики РГЗ. Як свідчать одержані результати, у них до лікування спостерігався підвищений рівень ПСА — в 20, Са 15-3 — у 30, лактоферону — в 23 і Са-125 — у 15 % випадків.

Аналізуючи ці дані, можна зробити висновок, що при використанні зазначеної панелі пухлинних маркерів значний відсоток хворих обминає зону їхньої чутливості, тобто існує умовна «сіра зона», де не працює жоден з перелічених маркерів.

У 49 хворих на РЛ III–IV ст. визначали рівень бомбезину в динаміці ПТ при класичному та прискореному фракціонуванні.

Таблиця 3 — Рівень ПСА на початку та наприкінці лікування при моніторингу променевої терапії (у хворих на РПЗ із високим рівнем ПСА), нг/мл

Table 3 — PSA level at the beginning and in the end of treatment at radiotherapy monitoring (in PC patients with high PSA level), ng/ml

| Термін обстеження | ПСА | Кількість хворих | Середнє | Медіана | Мінімум | Максимум | LQ | UQ |
|------------------------------|----------|------------------|---------|---------|---------|----------|-----|------|
| До лікування | загальн. | 18 | 49,8* | 51,5 | 29,6 | 75 | 37 | 58 |
| | вільн. | | 3,24* | 3,3 | 0 | 7,5 | 1,4 | 4,6 |
| В середині лікування | загальн. | 18 | 44,7* | 43 | 28 | 68 | 30 | 54 |
| | вільн. | | 6* | 4,75 | 2,4 | 8,6 | 3,3 | 6,2 |
| Після лікування | загальн. | 18 | 38,1* | 40,1 | 22 | 59,5 | 25 | 49 |
| | вільн. | | 3,07* | 2,75 | 0,3 | 7,1 | 1,4 | 3,9 |
| Через 3 міс. після лікування | загальн. | 18 | 38,2* | 39,25 | 32 | 46 | 34 | 40,6 |
| | вільн. | | 2,9* | 2,6 | 0,2 | 5,1 | 2 | 4,2 |
| Контрольна група | загальн. | 18 | 3,86 | 3,65 | 0,2 | 8 | 1,4 | 5,95 |
| | вільн. | | 0,81 | 0,9 | 0,06 | 1,9 | 0,4 | 1,13 |

Примітка. * — вірогідно відносно контролю.

Таблиця 4 — Дискримінантний рівень відношення вільного і загального ПСА (100 %) у хворих на РПЗ у динаміці променевої терапії

Table 4 — Discriminant level of free PSA to total PSA ratio (100 %) in PC patients during radiation therapy

| Група хворих | Межі дискримінантних рівнів | Відносно лікування | | |
|---|-----------------------------|--------------------|------------|-------------------------|
| | | до початку | наприкінці | за 3 міс. по закінченні |
| Доброякісна гіперплазія передміхурової залози | 13–21 | — | — | — |
| РПЗ | 0–12 | — | — | — |
| Група 1 | — | 7,5 | 14,0 | 18,0 |
| Група 2 | — | 9,0 | 6,3 | 7,7 |
| Група 3 | — | 6,2 | 8,12 | 7,6 |

Постановка цього завдання зумовлена нашими попередніми дослідженнями, які показали 99 %-ву чутливість бомбезину у хворих на РЛ при моніторингу ПТ. Одержані дані демонструють високий рівень бомбезину в хворих на ДРЛ до лікування (вищий за контрольні величини в 5,4 разу). Після лікування при класичному та прискореному фракціонуванні рівень онкомаркера зменшився в 1,6 і 2,12 разу відповідно, що супроводжувалося позитивним клінічним ефектом (регресія пухлини > 50 % при класичному та прискореному фракціонуванні відповідно спостерігалася у 50 ± 15 % та 80 ± 13 % хворих) (табл. 5).

Таблиця 5 — Порівняльний аналіз ефективності класичного та прискореного опромінювання залежно від гістотипу пухлини (її регресія > 50 %)

Table 5 — Comparison of the efficacy of generally accepted and accelerated irradiation depending on the tumor histology (regression > 50 %)

| Гістотип пухлини | Режим опромінювання | |
|------------------|---------------------|----------------------|
| | стандартне | прискорене |
| ДРЛ (n = 22) | n = 12 | n = 10 |
| | 6 (50 ± 15 %) | 8 (80 ± 13 %)* |
| ПРЛ (n = 27) | n = 10 | n = 17 |
| | 4 (40 ± 16 %) | 12 (71 ± 11 %)* |

Примітка. * — $p < 0,05$ відносно аналогічного показника при традиційному лікуванні.

У групі хворих на ПРЛ при класичному фракціонуванні (див. табл. 5) наприкінці лікування спостерігалася лише тенденція до зниження рівня бомбезину, і це узгоджувалося з негативним клінічним ефектом (регресія осередку > 50 % була у 40 ± 16 % хворих). При прискореному фракціонуванні, тобто при використанні жорсткішого режиму опромінювання, відзначено вірогідне зниження в 1,6 разу рівня бомбезину у хворих на РЛ, що відповідало задовільним результатам клінічного моніторингу (регресію осередку понад 50 % визначено в 71 ± 1 % хворих).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено й апробовано науково обґрунтовані критерії використання співвідношення $PSA_{\text{вільн.}}/PSA_{\text{заг.}} \times 100$ % для моніторингу ефективності протипухлинного лікування РГЗ.

2. Співвідношення $PSA_{\text{вільн.}}/PSA_{\text{заг.}} \times 100$ % — чутливий органоспецифічний пухлинний тест для моніторингу ефективності

променевої терапії РГЗ. Дискримінантний рівень даного показника для РГЗ — 12 %, збільшення його значення вказує на добру ефективність ПТ, а зниження до кінця лікування (< 12 %) — на недостатню. Необхідно визначити це співвідношення до лікування та після його завершення.

3. Комплекс загальноприйнятих маркерів грудної залози (Са-125, Са 15-3, лактоферону та ПСА) недостатньо інформативний для оцінки ефективності ПТ. Перспективним напрямком для моніторингу променевої терапії РГЗ можна вважати вивчення комплексу молекулярно-генетичних та кератинових маркерів.

4. Оцінка експресії онкомаркера бомбезину дозволяє здійснювати моніторинг ефективності променевої терапії РЛ, ДРЛ як при класичному, так і при прискореному фракціонуванні; ПРЛ — тільки при прискореному.

Література

1. Peley G., Bezzegh A., Besznuak J. The tumor markers in serum of women with breast cancer // XXVI Int. National Society of Oncodevelopment Biology and Medicine. — Vienna, 1998. — P. 17.
2. Мечев Д.С., Щербина О.В. // Укр. мед. часоп. — 2002. — Т. 30, № 4. — С. 101–105.
3. Пальцев М.А., Демура С.А., Козан Е.А. и др. // Арх. патол. — 2000. — Вып. 5. — С. 11–17.
4. Parker C.C., Dearnaley D.P. // Radiother. Oncol. — 1998. — Vol. 49. — P. 103–110.
5. Zagars G.K., Pollack A. // Ibid. — 1997. — Vol. 44. — P. 213–221.
6. Мороз Г.С., Горошко В.М. // Мед. радиол. и радиац. безопасн. — 1994. — № 5. — С. 12–13.
7. Hartwell L.H., Kastan M.B. // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 1821–1828.
8. Chang F., Tervahauta A., Syrjanen K. // Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 9, № 3. — P. 651–653.
9. Soussi T., Legros J., Lubin R., Ory K. // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 1. — P. 1–9.
10. Oesterling I. // New Eng. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 345–346.

Надходження до редакції 24.06.03.

Прийнято 20.10.2003.

Адреса для листування:
Старенький Віктор Петрович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна