

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА CYFRA 21-1 ДЛЯ ПРОГНОЗА И МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ

*Проведен анализ результатов лучевой терапии (ЛТ) различными режимами фракционирования с химиомодификацией 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, являющейся 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.

*Проведено аналіз результатів променевої терапії (ЛТ) різними режимами фракціонування з хемомодифікацією этопозидом і цисплатином хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). Об'єктивний ефект при використанні прискорених режимів супроводжувався статистично вірогідним зниженням рівня CYFRA 21-1 у сироватці крові, яка є показником протеолітичної дегградації пухлини. Виявлено, що динаміка експресії CYFRA 21-1 у сироватці крові співпадає з клінічними результатами і може застосовуватися для прогнозу і моніторингу ефективності хіміопроменевого лікування хворих на НДРЛ.*

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

*The results of radiation therapy with different fractionation modes and chemomodification using Etoposide and Cisplatin for non-small-cell lung cancer (NSCLC) were analyzed. The objective effect when using accelerated regimens of radiation therapy was accompanied by statistically significant decrease of blood serum CYFRA 21-1 level, which is an index of proteolytic degradation of tumor. It was established that the changes of CYFRA 21-1 level in the blood serum correlate with the clinical results and could be used in prognosis and monitoring of chemoradiation therapy efficacy in NSCLC.*

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

Как показывает клиническая практика, результаты лучевого лечения больных местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) варьируют от полной регрессии опухолевого процесса до прогрессирования заболевания во время радиотерапии. На сегодняшний день нет ни одного биомаркера, позволяющего с полной подтвержденной надежностью и максимальной вероятностью производить отбор пациентов как по выбору дозовременного распределения излучения, так и по назначению радиомодификаторов, противоопухолевых препаратов.

Существенную помощь при оценке прогноза, радикальности различных схем лечения, мониторинге эффективности проводимой противоопухолевой

терапии оказывают данные об изменении содержания в крови опухолевых маркеров, информативность которых к настоящему времени изучена при многих злокачественных новообразованиях. Европейская группа по изучению опухолевых маркеров (EGTM) рекомендует при раке легкого определение следующих онкомаркеров: НСЭ (нейрон-специфическая энолаза), РЭА (раковый эмбриональный антиген), CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина-19) [1].

Для НМРЛ маркером выбора является CYFRA 21-1, представляющая собой растворимые фрагменты цитокератина-19 с молекулярной массой 30-40 кДа. Известно более 20 видов цитокератинов, которые составляют семейство нерастворимых каркасных

белков клеток. В злокачественно измененных клетках эпителия в результате протеолитической деградации цитоплазматических структурных компонентов экспрессия присущих ему цитокератинов многократно повышается, и растворимые фрагменты поступают в кровь, лимфу и другие жидкости организма. При этом фрагменты могут идентифицироваться в сыворотке крови радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с помощью тест-системы CYFRA 21-1, включающей комбинацию двух моноклональных антител – Ks 19,1 и BM 19,21 [1, 2, 3, 4].

Границы сывороточного уровня маркера в норме не превышают 2,3-3,3 нг/мл и могут незначительно увеличиваться при почечной недостаточности, при хронических гепатитах и фиброзах легкого. Дискриминационный уровень (ДУ), то есть допустимая верхняя граница концентрации онкомаркера у здоровых людей, составляет 3,3 нг/мл. При специфичности 96,2 % чувствительность маркера варьирует в широких пределах от 47 до 80 % [5; 6; 7]. По сообщениям отдельных авторов чувствительность теста изменяется в зависимости от стадии заболевания НМРЛ: при I и II стадиях – колеблется в пределах 50-75 %, при III стадии возрастает до 62-78 %, а при IV стадии достигает 77-100 % [3; 6].

По данным литературы изучены возможности применения CYFRA 21-1 для оценки эффективности хирургического вмешательства. Степень снижения концентрации онкомаркера после операции является индикатором радикальности оперативного лечения благодаря короткому, в течение нескольких часов, периоду полувыведения его из крови. Операция считается радикальной, если через неделю после ее проведения уровень CYFRA 21-1 снижается до нормальных цифр, в противном случае велика вероятность сохранения остатков опухоли или наличия скрытых метастазов, что является неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Следует отметить, что повышение уровня онкомаркера на несколько месяцев опережает клинические симптомы и возможные инструментальные методы подтверждения рецидива заболевания. Определение уровня онкомаркера в процессе химиотерапии повышает достоверность оценки эффективности лечения цитостатиками [2; 7; 8]. Устойчивое повышение или транзитное снижение уровня маркера свидетельствует об отсутствии ответа на проводимую химиотерапию. Однако применение данного онкомаркера для прогноза и мониторинга лучевого лечения НМРЛ требует дальнейшего изучения.

Целью данного исследования явилось изучение уровня экспрессии CYFRA 21-1 при разных схемах ЛТ больных НМРЛ для прогноза и мониторинга эффективности химиолучевого лечения.

## Материалы и методы

Для оценки влияния разных режимов лучевого лечения на экспрессию CYFRA 21-1 отобрано 58 неоперабельных больных с местнораспространенным НМРЛ IIIA–IIIB стадиями, которым за период 2009-2011 гг. проведен радикальный курс ДЛТ в сочетании с этопозидом (1-я и 2-я группы), цисплатином (3-я группа). Согласно заданию клинического исследования, больные поделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, стадии и морфологическому типу опухоли.

Первую группу составили 23 пациента, получивших лучевое лечение в режиме ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (1,2 Гр + 1,2 Гр на I этапе с последующим увеличением дозы за фракцию 1,6 Гр + 1,6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) изозффективной 68-70 Гр) и модификатор – этопозид (СД 300 мг).

Вторая группа включала 15 больных, которым радиотерапия проведена методом ускоренного гиперфракционирования (1,6 Гр + 1,6 Гр на I этапе с последующим уменьшением дозы за фракцию 1,2 Гр + 1,2 Гр до СОД изозффективной 68-70 Гр) в сочетании с этопозидом (СД 300 мг).

Третья группа представлена 20 пациентами, получившими ЛТ ускоренным гиперфракционированием с эскалацией дозы и модификатор – цисплатин (СД 150 мг).

Пациенты с сопутствующими заболеваниями печени, легких, признаками почечной недостаточности в исследование не включались.

Уровень онкомаркера (нг/мл) в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом до начала ЛТ и через неделю после ее окончания. Непосредственные результаты лучевого лечения больных НМРЛ III стадии оценивались по степени регрессии опухолевого процесса на основе данных рентгенологических исследований и КТ грудной клетки через 3 мес. после завершения радиотерапии.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета программ STATISTICA 6.0. Для проверки вероятности различий применялся t-критерий Стьюдента. Для определения статистической значимости отличий величин использовали критерий Вилкоксона (при сравнении парных выборок).

## Результаты и обсуждение

При анализе морфологической структуры опухоли преимущественно у больных преобладал плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки (74,1 %), в то время как другие морфологические формы (аденокарцинома, крупноклеточный рак) выявлялись значительно реже. Исходные показатели CYFRA 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ III стадии в зависимости от морфологического типа опухоли представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень CYFRA 21-1 до лечения в зависимости от морфологического (нг/мл)

Морфологический тип заболевания	Количество пациентов (n)		Чувствительность теста (%)
	выборка	с превышением ДУ	
Плоскоклеточный рак	43	33	76,7
Неплоскоклеточный рак	15	9	60,0
Всего	58	42	72,4

Примечание : 1. ДУ – дискриминационный уровень CYFRA 21-1 в 3,3 нг/мл.

При исследовании связи теста CYFRA 21-1 и гистологического варианта НМРЛ установлено, что в выборке плоскоклеточного рака количество пациентов с повышенным уровнем маркера было максимальным по сравнению с остальными выборками. В 33 случаях (76,7 %) подтвержденного плоскоклеточного рака исходные показатели онкомаркера CYFRA 21-1 превышали пограничное значение 3,3 нг/мл, в то время как при других гистологических вариантах (аденокарцинома, крупноклеточный рак) чувствительность

онкомаркера оказалась несколько ниже – 60,0 %.

В настоящем исследовании для CYFRA 21-1 выбран дискриминационный уровень в 3,3 нг/мл. При анализе динамики содержания онкомаркера в сыворотке крови больные НМРЛ в каждой группе были разделены на 2 подгруппы: А – показатели CYFRA 21-1 после лечения ≤ 3,3 нг/мл; Б – показатели онкомаркера > 3,3 нг/мл.

Проведенный анализ динамики уровня онкомаркера в процессе радиотерапии отражен в табл. 2.

Таблица 2

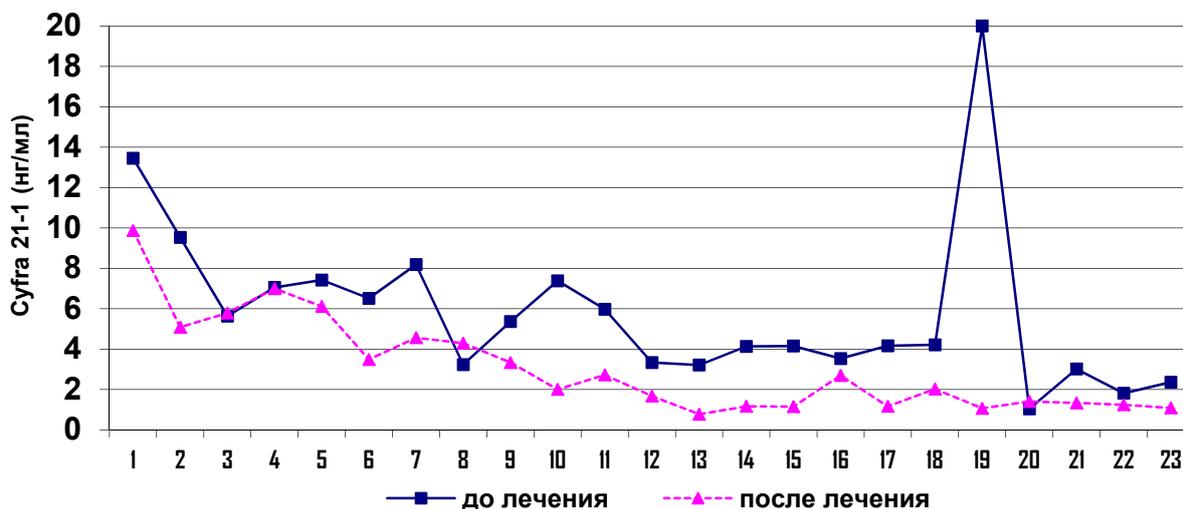
Уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ при разных режимах химиолучевой терапии (нг/мл)

Группа (n)	Подгр. (n)	Средний показатель CYFRA (X ± s)		Интервал показателей CYFRA (нг/мл)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I (n = 23)	A (14)	4,91 ± 4,74	1,53 ± 0,61*	1,04-20,42	0,77-2,72
	B (9)	7,37 ± 2,9	5,49 ± 2,03	3,23-13,45	3,33-9,87
II (n = 15)	A (9)	4,15 ± 2,35	2,15 ± 0,74	1,40-9,34	1,10-3,24
	B (6)	7,79 ± 2,63	6,47 ± 2,49	4,70-11,08	4,79-10,91
III (n = 20)	A (13)	3,84 ± 2,25	1,76 ± 0,57*	1,17-7,87	1,04-2,88
	B (7)	7,71 ± 5,29	5,96 ± 2,45	3,01-18,17	3,33-10,01

Примечание: n – количество больных; \* – различия до и после лечения статистически достоверны, p < 0,01 (критерий Вилкоксона); А – подгруппа больных, где после лечения CYFRA 21-1 ≤ 3,3 нг/мл, Б – подгруппа пациентов, где после лечения CYFRA 21-1 > 3,3 нг/мл.

Как видно из табл. 2, уровень экспрессии CYFRA 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ после проведения химиолучевой терапии ускоренными режимами фракционирования статистически достоверно снижается в подгруппах А: 1-й группы – в 3,2 раза, 3-й группы – в 2,2 раза. Однако статистически достоверной разницы между группами не выявлено. Во 2-й группе (подгруппа А) различия в показателях онкомаркера до и после лечения, возможно, будут достоверны при исследовании большего числа пациентов.

При анализе результатов индивидуальной динамики онкомаркера в сыворотке крови пациентов 1-й группы в двух случаях исходно высокие показатели экспрессии CYFRA 21-1 не изменились в результате проведенной терапии (рис. 1, больные 3 и 4), что сопровождалось прогрессированием опухолевого процесса. В одном случае зарегистрировано повышение уровня онкомаркера после лечения (рис. 1, больной 8). Через 4 месяца у больного обнаружили генерализацию процесса в костной системе.



1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ... , 23 – больные НМРЛ.

Рис. 1. Индивидуальные изменения уровня экспрессии Cyfra 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ 1-й группы при химиолучевом лечении с эпопозидом

В сыворотке крови больных 2-й группы у одного пациента отмечено увеличение исходно высокого показателя CYFRA 21-1 после радиотерапии (рис. 2, больной 13), что сопровождалось прогрессированием

заболевания. В двух случаях повышенные уровни онкомаркера в процессе лечения остались без изменений (рис. 2, больные 10 и 12).

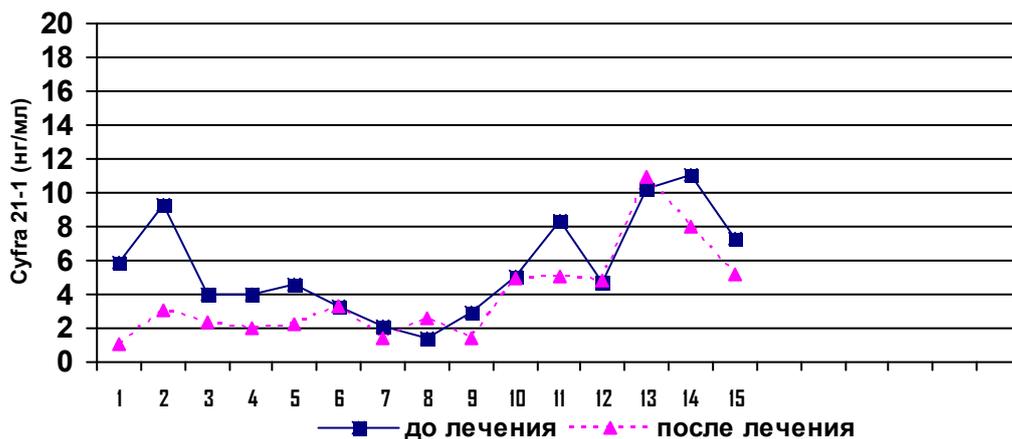


Рис. 2. Индивидуальные изменения уровня экспрессии Cyfra 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ 2-й группы при химиолучевом лечении с этопозидом

В сыворотке крови больных 3-й группы у двух пациентов исходно высокие уровни онкомаркера после лечения превысил ДУ в 2,7-3,0 раза (рис. 3, больные 15, 17), что сопровождалось стабилизацией

опухолевого процесса. В одном случае после терапии отмечен рост показателя CYFRA 21-1 (рис. 3, больной 16), при этом отмечен отрицательный объективный эффект.

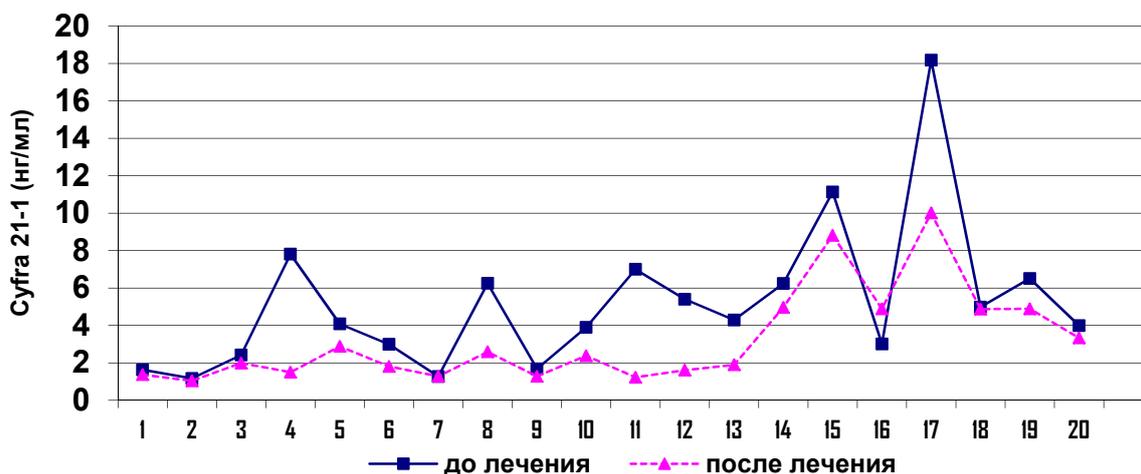


Рис. 3. Индивидуальные изменения уровня экспрессии Cyfra 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ 3-й группы при химиолучевом лечении с цисплатином

В ходе исследования установлено, что снижение уровня экспрессии CYFRA 21-1 при ускоренных режимах фракционирования с модификацией химиопрепаратами сопровождается позитивными клини-

ческими показателями, а именно регрессией опухолевого процесса. Соотношение степени регрессии опухоли и динамики онкомаркера представлено в табл. 3.

Таблица 3

**Соотношение объективного ответа и динамики экспрессии CYFRA 21-1 у больных НМРЛ в процессе химиолучевой терапии**

Группа (n)	Подгр. (n)	CYFRA до лечения X ± s	CYFRA после лечения X ± s	Степень регрессии		Годичная выживаемость n (%)
				> 50 %	< 50 %	
				n (%)	n (%)	
I (n = 23)	A (14)	4,91 ± 4,74	1,53 ± 0,61*	13 (92,9)	1 (7,1)	11 (78,6)
	Б (9)	7,37 ± 2,9	5,49 ± 2,03	5 (55,6)	4 (44,4)	4 (44,4)
II (n = 15)	A (9)	4,15 ± 2,35	2,15 ± 0,74	8 (88,9)	1 (11,1)	7 (77,8)
	Б (6)	7,79 ± 2,63	6,47 ± 2,49	2 (33,3)	4 (66,7)	2 (33,3)
III (n = 20)	A (13)	3,84 ± 2,25	1,76 ± 0,57*	10 (76,9)	3 (23,1)	9 (69,2)
	Б (7)	7,71 ± 5,29	5,96 ± 2,45	2 (28,6)	5 (71,4)	3 (42,9)

Примечание: n – количество больных; \* – различия до и после лечения статистически достоверны, p < 0,001 (критерий Вилкоксона); А – подгруппа больных, где после лечения CYFRA 21-1 ≤ 3,3 нг/мл, Б – подгруппа больных, где после лечения CYFRA 21-1 > 3,3 нг/мл.

В ходе исследования установлено, что годовая выживаемость и позитивный эффект (полная и частичная регрессия) выше в 1-й группе, где применялась схема ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы и модификация этопозидом. Годовая выживаемость составила  $65,2 \pm 10,2$  % против  $60 \pm 13,1$  % и  $60 \pm 11,2$  % во 2-й и 3-й группах соответственно,  $P_1 - P_{2,3} > 0,05$ ; позитивный эффект –  $78,3 \pm 8,8$  % в 1-й группе против  $66,7 \pm 12,6$  % и  $60 \pm 11,2$  % соответственно во 2-й и 3-й группах,  $P_1 - P_{2,3} > 0,05$ . Таким образом, различия между группами статистически не достоверны.

При оценке объективного ответа отмечено, что при нормализации значения CYFRA 21-1 ( $\leq 3,3$  нг/мл) у  $86,1 \pm 5,8$  % ( $P < 0,05$ ) больных местнораспространенным НМРЛ уровень регрессии опухолевого процесса превысил 50 %, а годовая выживаемость составила  $75 \pm 7,2$  % ( $P < 0,05$ ). В случаях, когда после химиолучевого лечения экспрессия онкомаркера оставалась выше 3,3 нг/мл, позитивные клинические показатели отмечены лишь в  $40,9 \pm 10,7$  % случаев. При этом выживаемость в течение года оказалась в 1,8 раза ниже.

Биологические особенности НМРЛ, такие как содержание соответствующего цитокератина-19 в эпителиальном пласте, быстрый рост эпителиальной опухоли и ее интенсивный кровоток обеспечивают высокие тестовые характеристики CYFRA 21-1. В результате исследования установлено, что снижение показателя CYFRA 21-1 до 3,3 нг/мл на фоне регрессии опухолевого процесса свыше 50 % свидетельствует об

эффективности химиолучевого лечения. Таким образом, уровень онкомаркера в динамике химиолучевого лечения как показатель тканевой протеолитической активности и деградации опухолевых клеток может применяться для прогноза и мониторинга эффективности химиолучевого лечения больных НМРЛ.

#### Выводы

Частота объективного ответа ( $78,3-66,7-60,0$  %) и показатели годичной выживаемости ( $65,2-60,0$  %) при ЛТ разными режимами ускоренного фракционирования неоперабельных больных НМРЛ III стадии не имеют статистически достоверных различий. Уровень экспрессии CYFRA 21-1 в сыворотке крови больных НМРЛ после проведения химиолучевой терапии ускоренными режимами фракционирования с этопозидом или цисплатином статистически достоверно снижается в 3,2-2,2 раза и сопровождается регрессией опухолевого процесса (более 50 %) в  $86,1$  % случаев.

Снижение экспрессии онкомаркера в крови в процессе лечения ниже ДУ ( $3,3$  нг/мл) на фоне роста регрессии свыше 50 % свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Отсутствие значимой динамики на фоне регрессии опухоли менее 50 % свидетельствует о резистентности опухоли к проводимой терапии. Динамика показателей CYFRA 21-1 в сыворотке крови совпадает с клиническими результатами и может применяться для прогноза и контроля эффективности химиолучевого лечения больных НМРЛ, прежде всего плоскоклеточного морфологического типа.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кадагидзе З. Г. Основные опухолевые маркеры / З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 2 (14). – С. 10–17.
2. Zissimopoulos A., Stellos K., Permenopoulou V., Petrakis G., Theodorakopoulos P., Baziotis N., Thalassinou N. The importance of the tumor marker CYFRA 21-1 in patients with lung cancer after surgery or chemotherapy // Hell. J. Nucl. Med. – 2007 Jan-Apr, – 10 (1): 62–6.
3. Опухолевый маркер CYFRA 21-1 при раке молочной железы / 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. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of meta-analysis in 2063 patients // Br. J. of Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 2097–2105.
5. Molina R., Filella X., Augé J.M. et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors // Tumour Biol. – 2003 Aug-Sep, – 24 (4): 209–18.
6. Esmat Ali Abd El-Nabi, Nada Ezz El-Din Goma'a et al. Evaluation of Cyfra 21-1 as a diagnostic tool in lung cancer // J. of Applied Sciences Research. – 2009. – 5 (9). – P. 1195–1201.
7. Ardizzoni A. et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 2842–2849.
8. Nisman B., Biran H., Heching N. et al. Prognostic role of serum cytokeratin 19 fragments in advanced non-small-cell lung cancer: association of marker changes after two chemotherapy cycles with different measures of clinical response and survival // Br. J. Cancer. – 2008 Jan. 15. – 98 (1): 77–79.

Рецензенти: *Хворостенко М. І.*, д. мед.н., професор;  
*Іванкова В. С.*, д. мед.н., професор.

© Білозор Н. В., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 15.04.2012 р.

**БІЛОЗОР Н. В.** – ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна.

*Коло наукових інтересів:* медична радіологія.