

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-2

Цитирование: Рыков И.В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 2

ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Рыков

ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация:

В статье рассмотрены циркулирующие опухолевые маркеры (ЦОМ), используемые при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого — CYFRA 21-1, РЭА, SCC, NSE и proGRP.

При немелкоклеточном раке легкого, учитывая возможную неспецифичность, ЦОМ должны оцениваться комплексно. При комбинации трех маркеров — РЭА, CYFRA 21-1 и SCC, повышение хотя бы одного из 3 маркеров наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст.

CYFRA 21-1, РЭА и SCC также обладают предиктивным и прогностическим значением. В нескольких исследованиях было показана зависимость от уровня снижения маркеров и выживаемостью пациентов на фоне лекарственного лечения (химиотерапии и иммунотерапии).

Для мелкоклеточного рака легкого наиболее изученными ЦОМ являются NSE и proGRP. В комбинации с ЦОМ для НМРЛ они позволяют верно предположить гистологический вариант опухоли легкого у 79–97% пациентов.

Кроме того, мониторинг ProGRP после 1, 2 и 3 циклов терапии хорошо коррелировал с динамикой опухолевого процесса и имел прогностическое значение для пациентов с МРЛ. Это позволяет использовать ЦОМ как дополнительный критерий ответа, при невозможности оценки результатов лечения, например при наличии только неизмеряемых очагов.

Циркулирующие опухолевые маркеры представляют собой простой и удобный инструмент, позволяющий дополнить информацию о гистологическом подтипе, прогнозе и ответе на лечение при раке легкого.

Ключевые слова: рак легкого, опухолевые маркеры, циркулирующие опухолевые маркеры, онкомаркеры, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1

ВВЕДЕНИЕ

Онкомаркеры или, более правильно, циркулирующие опухолевые маркеры (ЦОМ), являются неотъемлемой частью диагностического и лечебного процесса в онкологии [7]. Кроме широкодоступных ЦОМ (РЭА, СА19–9, ПСА и прочие), активно изучается роль новых биомаркеров — циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующих опухолевых ДНК. К сожалению, в связи со сложностью оценки и немалой стоимостью новые биомаркеры пока не вошли в рутинную клиническую практику.

В этой статье мы рассмотрим основные доступные в клинической практике циркулирующие опухолевые маркеры, используемые при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого и их значение для клинициста.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую в себя несколько гистологических подтипов с уникальными иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими характеристиками. Основными вариантами НМРЛ являются плоскоклеточная карцинома (до 25% всех случаев НМРЛ) и аденокарцинома (до 40% случаев НМРЛ).

При НМРЛ ключевыми ЦОМ являются CYFRA 21-1, РЭА и SCC.

CYFRA 21-1 — фрагмент цитокератина 19 (СК19), молекула которого встречается в нормальных эпителиальных тканях и опухолях из эпителия [15]. Сам по себе CYFRA 21-1 не является высокоспецифичным маркером НМРЛ и может встречаться при раке анального канала, раке желудка, кишки, поджелудочной железы и при некоторых других опухолях. Кроме того, умеренное повышение

Обзоры и аналитика

может быть зарегистрировано при пневмонии, септических осложнениях, диабете, хронических заболеваниях почек. При НМРЛ CYFRA 21-1, как правило, оценивается совместно с РЭА [8].

Раковый эмбриональный антиген (РЭА), один из важных белков эмбрионального развития, отвечающий за клеточную адгезию. По мере развития организма уровень РЭА снижается, но остается на определяемых уровнях у большинства людей. Кроме повышения при НМРЛ, РЭА может возрастать при раке кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, медуллярном раке щитовидной железы и т. п. Также возможно выявление повышенного уровня РЭА у курящих пациентов, при ХОБЛ, воспалительных поражениях кишки (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), панкреатите [3].

SCC — антиген плоскоклеточной карциномы, в норме встречается в плоскоклеточном эпителии. Его повышение можно выявить при НМРЛ, а также при плоскоклеточных карциномах другой локализации (рак анального канала, рак шейки матки и т. п.) Также как РЭА и CYFRA 21-1, может быть повышен при других неонкологических заболеваниях, например псориаз, дерматиты, воспалительные заболевания бронхиального дерева.

При использовании CYFRA 21-1, РЭА и SCC в диагностике требуется учитывать возможную неспецифичность отдельно взятых ЦОМ. Поэтому большинство исследований оценивают комбинацию из нескольких показателей.

В ретроспективном исследовании [12] с определением уровня РЭА и CYFRA 21-1 у 655 пациентов с НМРЛ и 237 пациентов с неонкологическими заболеваниями легких было показано, что специфичность и чувствительность РЭА составили 68% и 69% соответственно, а CYFRA 21-1 составили 89% и 43% соответственно. При доброкачественных поражениях легких отмечалось повышение РЭА в 32% случаев и CYFRA 21-1 — в 11%. При учете обоих ЦОМ и при повышении более двух норм специфичность возрастала. Кроме того, была отмечена корреляция между уровнем ЦОМ и стадией опухолевого процесса (рис. 1).

Комбинация трех маркеров — РЭА, CYFRA 21-1 и SCC — позволила увеличить чувствительность в исследовании, проведенном Patel et al. [9]. Повышение хотя бы одного из 3 маркеров наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст. (табл. 1).

Таким образом, в диагностике НМРЛ ЦОМ являются очень полезным инструментом при использовании комплексной оценки CYFRA 21-1, РЭА и SCC, особенно при рас-

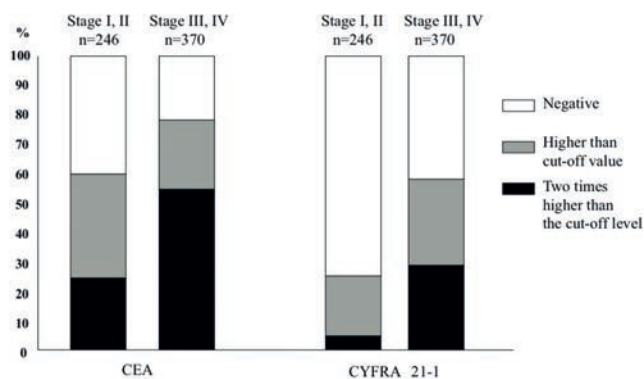


Рисунок 1.

пространенных формах, где повышение хотя бы одного маркера встречается практически у 100% пациентов.

Кроме возможного диагностического значения, ЦОМ также обладают возможным прогностическим и предиктивным значением.

В ранних исследованиях у пациентов НМРЛ, получающих химиотерапию [1], снижение РЭА и CYFRA 21-1 сопровождалось увеличением общей выживаемости пациентов, а отсутствие снижения ЦОМ соответствовало плохому прогнозу.

Схожие данные были получены в более современном ретроспективном исследовании [18], где снижение РЭА через 4 месяца и CYFRA 21-1 через 1 и 4 месяца на фоне терапии НМРЛ достоверно сопровождалось увеличением выживаемости ($P=0,025$, $P=0,016$ и $P<0,001$ соответственно), что, по мнению авторов, позволяет использовать ЦОМ как дополнительный критерий оценки эффективности лечения, особенно в неясных случаях, где оценка RECIST затруднена (например, при множественном или неизмеряемом метастатическом процессе).

В настоящее время все большее значение в лечении НМРЛ приобретает иммунотерапия, имеющая принципиально отличный механизм действия в сравнении с химиопрепаратами. Несколько исследований оценивали значение ЦОМ у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек.

В проспективном исследовании на 74 пациентах с НМРЛ, получающих терапию ниволумабом [4], было показано предиктивное значение CYFRA 21-1 и РЭА. Снижение РЭА и CYFRA 21-1 на 20% и более после 4 введений ниволумаба достоверно сопровождалось значимым

Таблица 1. Позитивность маркеров при НМРЛ в зависимости от стадии

Стадия	Кол-во	CYFRA 21-1 (%)	РЭА (%)	SCC (%)	CYFRA 21-1 или РЭА (%)	CYFRA 21-1 или SCC	SCC или РЭА (%)	Любой из трех (%)
I	46	30,4	43,5	21,7	58,7	39,1	54,3	67,4
II	12	50	75	0	75	50	75	75
III	12	66,7	58,3	41,7	91,7	83,3	75	100
IV	8	75	75	50	100	87,5	100	100

увеличением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования ($p = 0,026$ для РЭА и $p < 0,001$ для CYFRA 21-1).

В исследовании с 79 больными с распространенной аденокарциномой легкого, получавшими ниволумаб [14], изначальный более высокий уровень CYFRA 21-1 (более 2,2 нг/мл, HR 0,47) сопровождался лучшими результатами терапии. Авторы предположили, что высокий уровень CYFRA 21-1 характеризует сдвиг дифференцировки опухолевых клеток в сторону плоскоклеточной карциномы, что повышает вероятность ответа на иммунотерапию.

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

МРЛ относится к нейроэндокринным опухолям и составляет 15% от всех случаев рака легкого.

МРЛ характеризуется агрессивным течением с быстрым метастазированием, высокой частотой поражения головного мозга и относительно высокой химиочувствительностью.

Наиболее изученные ЦОМ при МРЛ — это NSE и proGRP, которые могут комбинироваться с ЦОМ для НМРЛ.

NSE — нейрон-специфическая енолаза, в норме присутствует в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение может NSE наблюдаться при МРЛ, а также нейроэндокринных опухолях.

В отличие от ЦОМ при НМРЛ, NSE обладает хорошей специфичностью и чувствительностью. В ранних исследованиях [2] при оценке NSE у пациентов с МРЛ и неонколо-

гическими заболеваниями легких специфичность составила 85%. Чувствительность зависела от стадии и достигала 78% при распространенных формах.

Относительно новым онкомаркером является proGRP (прогастрин-секретирующий белок), представляющий собой регуляторный пептид, отвечающий за контроль циркадных ритмов и стимуляцию G-клеток для высвобождения гастрина. Кроме МРЛ, его повышение может наблюдаться в норме у детей до 2 лет, у курильщиков, при хронических заболеваниях почек. Незначительное повышение может встречаться при избыточной массе тела.

В крупном ретроспективном исследовании на 11206 пациентах с МРЛ [5] специфичность proGRP составила 96,5%, а чувствительность — 86,5%, что оказалось существенно выше, чем у NSE (78,8% и 86,3% соответственно).

Комбинированная оценка NSE, proGRP вместе с SCC, CYFRA 21-1 и РЭА может иметь важное диагностическое значение, коррелируя с гистологическим подтипом рака легкого. Гистологический подтип рака легкого сопряжен с возможными вариантами драйверных мутаций, определение которых необходимо для выбора терапии, а также определяет прогноз и возможные схемы лекарственного лечения.

Крайне интересное исследование [10] с оценкой ЦОМ у 2097 пациентов с подозрением на опухоль легкого показало возможность использовать комплекс маркеров для определения гистологического подтипа рака легкого.

Необходимо отметить, что в настоящий момент не существует рекомендаций по использованию ЦОМ как самостоятельных диагностических параметров для постановки диагноза. При этом дифференциальная диагностика НМРЛ и МРЛ демонстрирует чувствительность ЦОМ в 62,63% и 87,12%, а специфичность — 99,5% и 64,61% соответственно в данном исследовании. Также была показана возможность дифференцировать гистологические подтипы — аденокарциному и плоскоклеточный рак (табл. 2). Эти результаты предполагают возможность проведения дальнейших клинических исследований для оценки диагностического значения ЦОМ как самостоятельных критериев диагностики.

Помимо диагностического значения, ЦОМ при МРЛ обладают прогностическими свойствами.

В исследовании Liu et al. [11] была показана корреляция между снижением NSE, ЛДГ и proGRP и достижением ответа на платиносодержащей терапии 1 линии. Кроме того, высокий уровень NSE (более 50,324 нг/мл) и наличие отдаленного метастазирования соответствовали худшему прогнозу у пациентов с МРЛ.

Прогностическое и предиктивное значение proGRP было изучено в нескольких исследованиях.

При оценке уровня ЦОМ (NSE, proGRP, ЛДГ, CYFRA 21-1) у 64 пациентов с местно-распространенными формами МРЛ [16], proGRP показал наибольшую чувствительность и специфичность в данной подгруппе. Уровень ProGRP более 410 нг/мл коррелировал с худшим прогнозом.

Таблица 2. Адаптировано из Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. Biomed Res Int. 2017;2017:9

Гистологический тип	Критерий	Правильная классификация (%)
НМРЛ	SCC \geq 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл	97,9
	SCC < 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл или CYFRA 21-1 > 3,3 нг/мл	92,8
МРЛ	SCC < 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл или РЭА > 5 нг/мл	95,3
	SCC < 2 нг/мл и proGRP \geq 100 пг/мл и NSE \geq 35 нг/мл	91,4
Аденокарцинома	SCC < 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл и РЭА > 5 нг/мл	90,5
	SCC \geq 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл и CYFRA 21-1 \geq 3,3 нг/мл и CA 125 < 100 ед./мл	85,8
Плоскоклеточный рак	SCC \geq 2 нг/мл и proGRP < 100 пг/мл и CYFRA 21-1 \geq 3,3 нг/мл и CA 125 < 100 ед./мл	79,5

Обзоры и аналитика

Мониторинг proGRP после 1, 2 и 3 циклов терапии, более точно отражал динамику опухолевого процесса, чем прочие ЦОМ [13], что позволяет принять решение о смене или продолжении терапии в случае неясной диагностической ситуации.

Учитывая высокую вероятность поражения головного мозга при МРЛ, часто рассматривается вопрос о проведении профилактического облучения головного мозга. Однако по причине высокого риска осложнений не все пациенты получают преимущество от данного вида лечения. Определение подгрупп пациентов, подлежащих профилактическому облучению головного мозга, остается нерешенной задачей.

Возможный вклад ЦОМ в выявлении групп пациентов, подлежащих профилактическому облучению, был показан в исследовании Yonemori et al. [17]. Повышенный уровень proGRP оказался отрицательным прогностическим маркером. По мнению авторов, определение proGRP позволяло выбрать пациентов, получающих наибольшую пользу от профилактического облучения. Кроме того, авторы пришли к выводу, что у пациентов с сохраненным повышенным уровнем proGRP после достижения полного ответа на фоне системного лечения по данным лучевой диагностики целесообразно проведение дополнительных циклов химиотерапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Иван В. Рыков, к. м. н., заведующий отделением онкологии, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rykov.ivan@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-2

For citation: Rykov I. V. The importance of circulating tumor markers in lung cancer in clinical practice. Malignant Tumours. 2020; 10 (2) : 2 (In Russ)

THE IMPORTANCE OF CIRCULATING TUMOR MARKERS IN LUNG CANCER IN CLINICAL PRACTICE

I. V. Rykov

St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Abstract:

We have reviewed the available publications about circulating tumor markers (CTM) — CYFRA 21-1, CEA, SCC, NSE and proGRP, in patients with small-cell (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Elevated levels of at least one of them (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) were seen in 100 % of patients with stage III–IV NSCLC. CEA, CYFRA 21-1 and SCC could have prognostic and predictive value. Their decrease during chemotherapy or immunotherapy correlates with better overall survival.

For SCLC the main CTM are NSE and proGRP. Together with CTM for NSCLC these markers could predict correctly histological subtype of lung cancer in 79–97 % of patients.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующие опухолевые маркеры представляют собой простой и удобный инструмент, позволяющий дополнить информацию о гистологическом подтипе, прогнозе и ответе на лечение при раке легкого. Учитывая широкую доступность метода, определение ЦОМ представляется легко выполнимым в повседневной клинической практике.

При НМРЛ основное значение имеют CYFRA 21-1, РЭА и SCC, обладающие диагностическим, прогностическим и предиктивным значением.

Для МРЛ целесообразным является определение NSE и proGRP.

В комплексе с другими методами диагностики ЦОМ могут быть полезны для подтверждения или исключения прогрессирования опухолевого процесса в сомнительных случаях, а также могут влиять на решение о продолжении лечения после достижения полного клинического ответа.

Перспективными представляются дальнейшие исследования ЦОМ в оценке эффекта лечения при использовании иммунотерапии.

Также возможно изучение ЦОМ как самостоятельного или дополнительного диагностического критерия в дифференциальной диагностике рака легкого.

Levels of proGRP after 1, 2 and 3 cycles of chemotherapy in SCLC correlated with response to treatment and were associated with prognosis. Thus, it can be used as an additional response criterion, for example in patients with non-measurable disease.

CTM provide additional easy-to-use predictive and prognostic data for patients with lung cancer.

Keywords: lung cancer, circulating tumor markers, tumor markers, non-small lung cancer, small cell lung cancer, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ivan V. Rykov, MD, PhD, Head of the Department of Oncology, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, e-mail: rykov.ivan@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ardizzoni, A. C. (2006). Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* , 107: 2842-2849.
2. Burghuber OC, W. B. (1990). Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* , 1386-1390.
3. Cui Haoa, G. L. (2019). *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. Elsevier.
4. Dal Bello MG, F. R. (2019). The role of CEA, CYFRA 21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Transl Med.* , 17(1):74.
5. Dong A, Z. J. (2019). Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages. *J Thorac Dis.* , 11(4):1182-1189.
6. Edith Borcoman, M. A. (2018). *ASCO EDUCATIONAL BOOK*. American Society of Clinical Oncology.
7. H.J. Schmoll, L. V. (2015). *ESMO Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment Evaluation*.
8. Holdenrieder S, W. B. (2017). Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* , 116(8):1037-1045.
9. J. L. Patel, J. A. (2008). Value of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, and squamous cell carcinoma antigen as tumor markers in non-small cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* , 19042-19042.
10. Liu L, T. J. (2017). The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int.* , 017:2013989.
11. Liu X, Z. W. (2017). The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* , 96(46):e8258.
12. Okamura K, T. K. (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer* , 80(1):45-49.
13. Ono A, N. T. (2012). Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* , 439-444.
14. Shirasu H, O. A. (2018). CYFRA 21-1 predicts the efficacy of nivolumab in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Tumour Biol.* , 40(2).
15. Wieskopf B, D. C. (1995). CYFRA 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest.* , 108(1):163-169.
16. Wójcik E, K. J.-K. (2008). ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Res.* , 28(5B):3027-3033.
17. Yonemori K, S. M. (2005). Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer.* , 104(4):811-816.
18. Yoshimura A, U. J. (2019). Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer research vol. 8* , 227-234.