

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© Н. Е. Кушлинский, М. И. Давыдов, 1997
УДК 616.24-006.6-089

Н. Е. Кушлинский, М. И. Давыдов

УСПЕХИ И НЕУДАЧИ «МОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ» РАКА ЛЕГКОГО. Часть I

НИИ клинической онкологии

Настоящая работа представляет собой обзор современных данных литературы, которые позволяют оценить клиническое значение молекулярно-биохимических исследований в клинике рака легкого, подсказать практическим врачам, в какой ситуации конкретные исследования могут быть более полезными. Дана оценка основным опухолевым маркерам при раке легкого, которые описаны в литературе за последнее время и могут быть использованы в клинике торакальной онкологии в ближайшем будущем. В обзоре термином «опухолевый маркер» называют вещества, выявляемые в крови, опухоли и биологических жидкостях больных раком легкого. Аномальная экспрессия генома — одна из основных причин в механизме продукции маркеров опухолевыми клетками, которая обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических белков, ферментов, антигенов и гормонов. Наиболее полной и адекватной можно считать классификацию опухолевых маркеров, предложенную G. Uhlenbruck и F. Dati в 1986 г. [1]. Авторы предложили разделять маркеры на три основные группы: 1) первичные опухолюассоциированные; 2) вторичные, продуцируемые опухолью (специфические и неспецифические); 3) вторичные, продуцируемые вследствие опухолевой болезни.

Современные биохимические и иммунологические методы позволяют выявить новообразования, когда число опухолевых клеток достигает 10^9 — 10^{10} , а минимальный уровень секретируемого опухолю маркера — не менее 1 фмоля или несколько фемтомолей в 1 мл сыворотки крови. Большая эффективность использования опухолевых маркеров в клинике рака легкого может быть достигнута путем комбинации разных тестов.

С точки зрения диагностической ценности идеальный опухолевый маркер при раке легкого должен продуцироваться опухолевой клеткой в достаточных количествах, чтобы его можно было определить с помощью современных методов; он не должен присутствовать (или его должно быть значительно меньше) в крови у здоровых лиц или при доброкачественных опухолях легкого; маркер должен выявляться в ранних стадиях опухолевого процесса, что дает возможность использовать его при скрининге конкретного вида опухоли; количество опухолевого маркера должно быть прямо пропорционально объему опухоли и этот маркер должен определяться еще до клинических проявлений рака легкого; уровень идеального маркера должен коррелировать с результатами противоопухолевого лечения.

Из-за низкой диагностической чувствительности и специфичности, а также ограниченности прогностических возможностей большинство циркулирующих в крови опухолевых маркеров при раке легкого непригодно для скринингового обследования бессимптомных пациентов.

Определение опухолевых маркеров при условии конкретной интерпретации результатов показано при проверке эффективности терапии, мониторинге течения заболевания, идентификации резидуальных и рецидивных опухолей, прогнозировании течения опухолевого процесса.

Белки и пептиды. α -Фетопротенин (α -ФП). Впервые α -ФП ассоциирован со злокачественным ростом Г. И. Абеlevым в 1963 г. В литературе представлены единичные сообщения об α -ФП при раке легкого. Так, Т. Okunaka и соавт. [2] доложили о том, что крупноклеточные карциномы легкого синтезировали α -ФП (его уровень в сыворотке крови был равен 9,300 нг/мл). Концентрация опухолевого маркера снижалась после хирургического удаления опухоли.

Ламинин P1. У 58,9% больных мелкоклеточным (МРЛ) и у 11,5% немелкоклеточным (НМРЛ) раком легкого отмечено повышение (выше 1,27 Е/мл) в сыворотке крови ламинина P1 [3]. Однако значения ламинина P1 не отличались от его показателей в группе больных с легочным фиброзом. Не отмечено также связи между клинической стадией рака легкого и уровнем ламинина P1, хотя уровень маркера в сыворотке крови был связан с эффектом лечения.

С-реактивный белок (СРБ). Роль СРБ как потенциального опухолевого маркера дискутировалась при разных опухолях, включая МРЛ. D. Arpin и соавт. [4] представили данные проспективного

REVIEWS

N. E. Kushlinsky, M. I. Davidov

ACHIEVEMENTS AND FAILURES IN "MOLECULAR SURGERY" FOR LUNG CANCER. Part I

Research Institute of Clinical Oncology

This paper is a survey of recent publications reflecting the clinical value of molecular biochemical study in treatment of lung cancer and aimed to acquaint the practitioners with recent findings that can be useful in individual clinical situations. The paper mainly evaluates principal markers specific for lung cancer as described in the recent literature to be used in thoracic clinical oncology in the near future. The term 'tumor marker' applies in this paper to substances found in blood, tumor and biological fluids of lung cancer patients. Abnormal genome expression is a main cause of the marker production by tumor cells that determines synthesis of embryonic, placental and ectopic proteins, enzymes, antigens and hormones. The most complete and adequate classification of tumor markers was developed by G. Uhlenbruck and F. Dati in 1986 [1]. The authors suggested that the markers should be divided into three basic groups: 1) primary, tumor-associated; 2) secondary, tumor-produced (specific and non-specific); 3) tertiary, produced as a consequence of tumor disease.

Modern biochemical and immunological tests detect neoplasms when the number of tumor cells reaches 10^9 — 10^{10} , and the minimum level of tumor-secreted markers is not less than 1 fmol or several femtomoles per ml serum. Combination of various techniques may increase considerably efficiency of tumor marker detection in lung cancer treatment.

From the point of view of diagnostic significance the ideal tumor marker in lung cancer should be produced by the tumor in amount detectable by modern techniques; it should not be present (or its amount should be much less than) in blood of normal donors or patients with benign lung tumors; the marker should be detectable at early disease stage to be used in screening for concrete tumor type; the marker content should be proportional to tumor volume and the marker should be detectable before appearance of clinical signs of lung cancer; the ideal marker level should correlate with results of antitumor treatment.

Most circulating tumor markers are not suitable for screening of asymptomatic lung cancer patients due to low diagnostic sensitivity and specificity as well as to limited prognostic value.

Testing of patients for tumor markers is performed to evaluate the therapy, to monitor disease course, to identify residual or recurrent disease, to prognosticate disease course.

Proteins and peptides. Alpha-fetoprotein (alpha-FP). Alpha-FP was first associated with malignant disease by G. I. Abelev in 1963. There are very few publications on alpha-FP in lung cancer. T. Okunaka et al. [2] reported that large-cell lung carcinoma synthesized alpha-FP (the marker level in the tumor reaching 9,300 ng/ml). The tumor marker concentration decreased after tumor resection.

Laminin P1. 58.9% of patients with small-cell lung carcinoma (SCLC) and 11.5% of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) patients presented with elevated (greater than 1.27 E/ml) serum laminin P1 [3]. Though the laminin P1 concentrations were similar to those in lung fibrosis. There was no correlation of lung cancer clinical stage and laminin P1 content though the marker level was related to treatment efficacy.

C-reactive protein (CRP). The role of CRP as a tumor marker is disputable as to various tumor types, including SCLC. D. Arpin et al. [4] reported of a prospective study in which CRP was evaluated in 39 lung cancer patients. CRP levels were statistically significantly higher in 23 patients with advanced disease (52.3 mg/l) as compared with local disease (15.8 mg/l). Besides, the investigators revealed correlation of CRP content and response to chemotherapy. Taking into account that CRP production by the liver is controlled by interleukine-6 (IL-6) these findings might be suggestive of its potential contribution to tumor growth in SCLC.

Antigens. Tissue polypeptide antigen (TPA). TPA is present practically in all malignant tumors. French investigators J. Pujol et al. [5] (Hospital Arnaud de Villeneuve, Montpellier) studied serum TPA in 160 NSCLC and 71 SCLC patients at the epitope upper normal limit being 140 U/l, method specificity and sensitivity being 36 and

изучения уровня СРБ в сыворотке 39 больных раком легкого. Уровни СРБ были достоверно выше у 23 больных при распространенном процессе (52,3 мг/л), чем при локализованном (15,8 мг/л). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между уровнями СРБ и ответом на химиотерапевтическое лечение. Учитывая, что продукция СРБ в печени находится под контролем интерлейкина-6 (ИЛ-6), представленные данные могут предполагать его потенциальную роль в опухолевом росте при МРЛ.

Антигены. Тканевый полипептидный антиген (ТПА). ТПА обнаруживается практически во всех злокачественных опухолях. Французские исследователи J. Pujol и соавт. [5] (Монтпелье, Hospital Arnaud de Villeneuve) изучали в сыворотке крови содержание ТПА у 160 больных НМРЛ и у 71 пациента МРЛ, используя верхнюю границу нормы эпитопа, равную 140 Е/л, специфичность и чувствительность метода равнялась 36 и 90% соответственно. Достоверно более короткий показатель выживаемости отмечен среди больных с уровнем ТПА выше 140 Е/л. По мнению [5], данный тест не может использоваться в диагностике рака легкого ввиду его низкой чувствительности. Однако высокие уровни ТПА до лечения НМРЛ дают информацию практически врачам и могут указывать на низкую чувствительность опухоли к химиотерапии и неблагоприятный прогноз течения заболевания.

У 203 пациентов НМРЛ в распространенной стадии процесса показано, что уровень ТПА в IV стадии заболевания выше, чем в IIIa—IIIb стадии [6]. Многофакторный анализ позволил авторам показать, что ТПА, стадия заболевания, гистологический вариант опухоли являются наиболее важными прогностическими факторами при НМРЛ. ТПА имеет значение в прогнозе выживаемости у этих больных независимо от стадии и статуса Карновского. Кроме того, ТПА имеет выраженную корреляцию с активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ), g-глутамилтрансферазы (g-ГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Интересное и важное в практическом плане исследование ТПА было проведено G. Buccheri и D. Ferrigno [7] (A. Carle Hospital, Cuneo, Италия). Авторы, проанализировав истории болезни 104 пациентов НМРЛ в разных стадиях заболевания, провели сравнительный анализ уровней ТПА в сыворотке крови при оценке стадирования болезни и эффективности проведения радикальной операции с учетом общепринятых методов диагностики стадии болезни (классификация UICC) (торакоми, медиастиноскопии с биопсией), а также в дополнении с неинвазивными методами диагностики (компьютерная томография, бронхоскопия). Несмотря на широкие колебания уровня ТПА в крови больных раком легкого (от 45 до 450 Е/л) исследователи выделили пороговое значение ТПА, при котором возможно радикальное удаление опухоли, — I—II стадия (ТПА до 110 Е/л) и полное неоперабельное состояние — IIIb и IV стадии (ТПА 160 Е/л). На основании полученных данных авторы показали, что изучение ТПА в сыворотке крови больных НМРЛ позволяет оценить возможности радикальной и нерадикальной резектабельности опухоли с достаточно высокой вероятностью, как и при использовании общепринятых рутинных инвазивных и неинвазивных методов исследования.

По мнению R. Aquilina и соавт. [8], ТПА не может быть использован для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний легкого, но в мониторинге терапии этот маркер обладает высокой информативностью.

G. Ratto и соавт. [9] проспективно изучили возможности ТПА, нейронспецифической енолазы (НСЕ), раково-эмбрионального антигена (РЭА) в оценке резектабельности рака легкого у 133 больных и пришли к выводу, что ТПА более точный маркер в диагностике локализации опухоли, и комбинирование двух маркеров не повышало точности диагностики. При оценке нерезектабельности опухоли легкого более точным был РЭА, но позволял выявить неудалимую опухоль только у 1/3 больных. В предсказании рецидива болезни в послеоперационном периоде одновременное использование двух маркеров — ТПА и НСЕ — дает наилучший результат.

Раково-эмбриональный антиген. Уровень РЭА в сыворотке повышен у 40—80% больных злокачественными новообразованиями эндодермального происхождения, у 20—30% — с другими формами рака и у 10—20% — при доброкачественных опухолях.

V. Macchia и соавт. [10] изучали уровни экспрессии РЭА, ТПА, СА-125 и СА 153 в сыворотке крови, цитозольной фракции опухоли, а также тканях, окружающих опухоль, у больных раком легкого (ПРЛ-28, аденокарцинома-20), у 24 пациентов с доброкачественными заболеваниями легких и у 49 здоровых лиц. Средние уровни РЭА и ТПА были выше в сыворотке крови больных раком легкого, чем с доброкачественными заболеваниями легких. Однако у последних уровни двух маркеров были выше, чем у здоровых лиц. Положительная корреляция отмечена только для РЭА в сыворотке крови и цитозольной фракции. СА-125 был выше в окружающей опухоль ткани. Не отмечено корреляционной связи между уровнем всех четырех маркеров и стадией болезни.

Показано, что резистентными к системной химиотерапии были

90%, respectively. Survival was significantly lower in patients with a TPA content greater than 140 U/l. The authors do not think that this test can be used in diagnosis of lung cancer due to low sensitivity. However, high TPA content in NSCLC patients before treatment is of certain informative value for the practitioners and may be suggestive of poor tumor response to chemotherapy and poor disease course.

A study in 203 patients with advanced NSCLC demonstrated TPA levels to be higher in stage IV disease as compared to stage IIIa-b [6]. Basing on multifactorial analysis the authors consider the TPA, disease stage and tumor histology to be factors of the most prognostic value in NSCLC. The TPA is of much significance in prognosis of patients' survival irrespective of disease stage and patients' Karnofsky status. Besides, TPA demonstrates a marked correlation with lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl (gamma-GT) and alkaline phosphatase (AP).

An interesting TPA study of much practical value was performed by G. Buccheri and D. Ferrigno [7] (A. Carle Hospital, Cuneo, Italy). The authors studied 104 case histories with NSCLC of various advance. The authors analyzed serum TPA in comparison with disease stage, efficiency of radical surgery using common staging criteria (UICC classification) as discovered by thoracotomy, mediastomy with biopsy, and non-invasive techniques (CT, bronchoscopy). Notwithstanding the great variation of serum TPA (45 to 450 U/l) the authors determined a TPA cutoff level for radical tumor resection as stage I-II (TPA less than 110 U/l) and completely inoperable states (TPA 160 U/l). Basing on these findings the investigators stated that serum TPA in NSCLC patients allowed evaluation of the possibility of radical and non-radical tumor resection with a rather high accuracy similar to that of routine invasive and non-invasive techniques.

In the opinion of R. Aquilina et al. [8] TPA cannot be used in diagnosis of lung benign and malignant lesions though demonstrates rather high informative value in therapy monitoring.

G. Ratto et al. [9] performed a prospective study of TPA, neuron-specific enolase (NSE) and carcino-embryonic antigen (CEA) in evaluation of resectability of lung cancer in 133 cases to conclude that TPA was the most reliable diagnostic marker and combination of two markers failed to improve diagnostic accuracy. While CEA was more informative in evaluation of non-resectability of lung cancer though detected unresectable tumors in 1/3 of the patients only. Combination of TPA and NSE was the most efficient in prognosis of disease recurrence and postoperative course.

Carcino-embryonic antigen. CEA is elevated in 40-80% of patients with endodermal malignancies, in 20-30% of cases with other cancer types and in 10-20% of patients with benign tumors.

V. Macchia et al. [10] studied expression of CEA, TPA, Ca-125 and CA-153 in sera, tumor cytosol fraction, tumor-surrounding tissue in patients with lung cancer (28 squamous cell carcinomas, 20 adenocarcinomas), in 24 cases with benign lung lesions and 49 normal volunteers. Mean levels of CEA and TPA were higher in sera from lung cancer patients as compared with the benign lesion cases in whom the marker levels were still higher than in normal donors. There was positive correlation of serum and cytosol fraction CEA. Ca-125 was higher in tumor-surrounding tissue. No correlation was found between the four markers and disease advance.

It was demonstrated [11] that 26 patients with serum initial CEA 10 ng/ml or higher were non-responsive to systemic chemotherapy. Besides, patients with local disease and elevated (above 10 ng/ml) CEA had shorter survival. Therefore, patients with SCLC having elevated serum CEA levels are less responsive to standard chemotherapy schedules and require individual treatment.

Investigators distinguished 6 levels of the serum marker: under 2.5, 2.6-5.0, 5.1-20.0, 20.1-100 and above 100 ng/ml [12]. They failed to discover correlation between CEA content and disease stage. 61% (59) of patients with advanced disease had CEA less than 5 ng/ml while 22% of cases with local disease demonstrated CEA levels above 5.0 ng/ml. CEA was found to be slightly related to metastasis development: 50% of patients with metastases had CEA levels higher than 20 ng/ml. Patients with elevated and normal CEA showed similar survival of 13.27 and 16.81 months, respectively. LDH was a more sensitive survival marker in SCLC than CEA. The authors made the conclusion that CEA was more informative in combination with other markers (NSE, LDH) and might be useful in a small portion of SCLC cases.

Spanish investigators A. Ballesta et al. [13] also consider serum CEA to be a rather useful prognostic factor in lung cancer.

However, serum CEA in lung cancer patients may depend upon some other factors, such as total mass of CEA-producing cells, disease stage, tumor cell differentiation and invasive potential, the presence of distant metastases, liver involvement and functional state.

Serum squamous-cell carcinoma antigen (SCCA). Serum SCCA

26 пациентов, у которых уровни РЭА в сыворотке крови изначально были 10 нг/мл и выше [11]. Кроме того, больные с локализованным процессом, но высокими (от 10 нг/мл) уровнями РЭА в сыворотке крови имели более короткий показатель выживаемости. Следовательно, больные МРЛ с высокими значениями РЭА в сыворотке реже отвечают на стандартные схемы химиотерапии, что позволяет подходить дифференцированно к этим группам пациентов при назначении лечения.

Исследователями выделено для анализа 6 уровней этого маркера в сыворотке: до 2,5, 2,6—5, 5,1—20, 20,1—100 и выше 100 нг/мл [12]. Не выявлено связи между уровнем РЭА и стадией заболевания. Так, 61% пациентов с распространенной стадией (59 наблюдений) имели уровни РЭА менее 5 нг/мл и 22% больных с локализованным процессом — выше 5 нг/мл. Отмечена слабая связь РЭА с наличием метастазов: 50% больных с метастазами имели уровни маркера выше 20 нг/мл. Показатели средней выживаемости были практически одинаковыми для больных с повышенным и нормальным уровнем РЭА — 13,27 и 16,81 мес соответственно. ЛДГ был более чувствительным маркером выживаемости у больных МРЛ, чем с РЭА. Основной вывод исследования заключается в том, что РЭА более показателен в сочетании с другими маркерами (НСЕ, ЛДГ) и, вероятно, может быть полезным только у небольшой части больных МРЛ.

Испанские исследователи А. Ballesta и соавт. [13] также указали в своем обзоре, что уровни РЭА в сыворотке крови больных раком легкого достаточно хороший фактор прогноза болезни.

Вместе с тем следует отметить, что уровень РЭА в крови больных раком легкого может зависеть от ряда факторов: общей массы РЭА-продуцирующих клеток, стадии заболевания, степени дифференцировки опухолевых клеток и их инвазивности, наличия отдаленных метастазов, вовлечения печени в опухолевый процесс, а также ее функционального состояния.

Сывороточный антиген плоскоклеточной карциномы (АПК). Показано, что сывороточный АПК резко снижается после удаления опухоли легкого, особенно после радикальной операции [14]. У 71,9% его уровни повышались при ПРЛ, у 26,1% — при аденокарциноме и 0% — при МРЛ. Автор предлагает использовать этот опухолевый маркер в мониторинге после операции при ПРЛ.

Однако испанские исследователи не рекомендуют использовать в клинике опухолевых заболеваний АПК [15].

А. Picardo и соавт. [16] (Hospital Universitario de an Carlos, Мадрид) изучали в 77 цитозолях плоскоклеточных опухолей легкого и нормальной ткани легкого (29 образцов) от больных с идиопатическим пневмотораксом АПК, РЭА, СА-50 с учетом основных клинических и морфологических характеристик опухоли. Концентрация всех четырех маркеров была выше в цитозолях из опухолей, чем в нормальной ткани легкого. При этом в 87% случаев высокая экспрессия РЭА выявлена в аденокарциномах, СА-125 — в крупноклеточных карциномах (100%). Никакой связи не обнаружено между этими четырьмя маркерами и стадией болезни. Изученные маркеры можно использовать для идентификации гистологических подтипов НМРЛ: СА-125 — при низкодифференцированных, а РЭА — при высокодифференцированных опухолях легкого.

Выявлена связь между уровнями СЕА, СА-125 и АПК в сыворотке крови до операции при НМРЛ и временем рецидива болезни у 95 больных (с I, II, IIIa стадией) [17]. Уровни СА-125 считаются прогностическим фактором в возврате заболевания. У 87,8% больных с ранним рецидивом болезни отмечены высокие уровни АПК в сыворотке крови.

Антигены 90 кД. Американские исследователи R. Gupta и D. Morton [18] (John Wayne Cancer Institute, Saint John's Hospital and Health Center Santa Monica, Калифорния) определяли субъединицу (90 кД), содержащую гликопротеин опухоляссоциированного антигена (ОАА) специфического иммунного комплекса (ИК) у больных НМРЛ, с помощью моноклональных антител AD1-40 F4. Наличие гликопротеина ОАА-ИК было выявлено в 63% (у 33 из 89) больных раком легкого и только в 3,2% (у 8 из 250) — в группе контроля (практически здоровые лица). Маркер оставался положительным в 30% (у 20 из 66) наблюдений у больных НМРЛ после хирургического удаления опухоли и его уровни были ниже cut-off (0,410 OD nm). Последнее обстоятельство авторы связывают с тем, что эти пациенты могли уже иметь не выявленные микрометастазы еще до удаления опухоли. Авторы указывают, что наличие гликопротеина ОАА-ИК в сыворотке крови в послеоперационном периоде у больных НМРЛ тесно связано с рецидивом болезни. Кроме того, не выявлено корреляционной зависимости антигена ОАА-ИК и РЭА. Однако исследователи полагают, что использование более чем одного маркера может увеличить вероятность обнаружения болезни.

Антигены к муцину. Известно, что муцин I был оценен как маркер при других опухолях. Исследователи из Австралии P. Willsher и соавт. [19] провели исследование антигенов к муцину I в сыворотке крови и жидкости бронхального лаважа у 86 больных раком легкого

was shown to decrease in surgically resected cancer patients especially as concerns radical surgery [14]. The marker was elevated in 71.9% of squamous-cell lung carcinoma patients, 26.1% of patients with adenocarcinoma and in 0% of SCLC cases. The author suggests that the marker should be used in postoperative monitoring of patients with squamous-cell lung carcinoma.

Although Spanish investigators did not favor the use of the SCCA in cancer treatment [15].

A. Picardo et al. [16] (Hospital Universitario de an Carlos, Madrid) studied SCCA, CEA, CA-125, CA-50 in 77 squamous-cell carcinoma cytosol samples and 29 specimens of normal lung tissue from patients with idiopathic pneumothorax with regard for tumor basic clinical and morphological characteristics. All the four markers had greater concentrations in tumor cytosols as compared to normal tissue. High expression of CEA was detected in 87% of adenocarcinomas, of CA-125 in large-cell carcinomas (100%). There was no correlation of the markers with disease extent. The markers may be used to identify NSCLC histology subtypes: CA-125 in poorly-differentiated and CEA in well differentiated lung tumors.

There was a correlation of serum CEA, CA-125 and SCCA before surgery for NSCLC and time till recurrence in 95 patients (stage I, II, IIIa) [17]. CA-125 levels are considered of significance in prognosis of disease recurrence. 87.8% of patients with early recurrence had high serum SCCA.

90 kilodalton antigens. American investigators R. Gupta and D. Morton [18] (John Wayne Cancer Institute, Saint John's Hospital and Health Center, Santa Monica, California) detected a subunit (90 kd) containing a glycoprotein of the specific immune complex (IC) tumor-associated antigen (TAA) in NSCLC patients using monoclonal antibody AD1-40 F4. The IC-TAA was found in 63% (33/89) of lung cancer patients and only in 3.2% (8/250) of the control (practically healthy persons). The marker was detectable in 30% (20/66) of NSCLC patients after tumor resection with levels under the cutoff (0.410 OD nm). The authors related this observation to the presence of undetectable micrometastases before surgery. The authors concluded that serum IC-TAA in postoperative patients with NSCLC was suggestive of disease recurrence. The investigators failed to discover relation of IC-TAA and CEA though believed that the use of more than one marker might increase diagnosis efficiency.

Antigens to mucin. Mucin I was considered a marker of other tumors. Australian investigators P. Willsher et al. [19] studied antigens to mucin I in sera and bronchial lavages from 86 lung cancer patients and in 24 cases with benign lung lesions. The following two antigens were studied: serum breast antigen (SBA) and serum cancer-associated antigen (SCAA). The SCAA was shown to have a diagnostic significance as to lung cancer in a small portion of sera because it was elevated in all types and stages of lung lesions, its content being correlated with disease advance and progression. There were cases of benign lung lesions with elevated SCAA which suggested its use in lung cancer monitoring rather than diagnosis. As concerns SBA, neither serum nor bronchial lavage marker was of any significance in lung cancer patients.

Polypeptide growth factors and their receptors. Epidermal growth factor (EGF), EGF receptor (EGFR) and transforming growth factor alpha receptor are auto/paracrine growth factors in most NSCLC cases [21]. Lung cancer therapeutic strategy associated with alteration of auto/paracrine growth ways using EGFR as an anticancer therapy target involves:

1. Purposeful study of the ability of some conventional anticancer and hormonal drugs to influence growth factors, content and properties of their receptors.
2. The use of non-specific growth factor-receptor interaction blockers.
3. Block of EGFR ligand-binding sites using specific antibodies.
4. The use of drugs affecting EGFR functional activity in particular of tyrosine kinase inhibitors.
5. The use of hybrid proteins containing combinations of growth factors with bacterial toxins or other cytotoxic agents.

Experimental animal studies demonstrated that a somatostatin analog, RC-160, and bombesin/gastrin-releasing peptide antigens (RC-3440, RC-3095, RC-3950-II) inhibited SCLC and NSCLC growth in athymic mice [22]. Contents of EGF and EGF-I receptors in tumors decreased after therapy. It should be emphasized that efficient therapy of lung cancer with growth factor antagonists should be selective and may be performed in certain tumor subtypes only.

L. Pecur et al. [23] (Kigiar Boscovic Institute, Zagreb) studied TGF-alpha expression in relation to 26 clinical and clinico-pathological signs in 51 lung carcinomas to establish just a single correlation between the TGF-alpha and venous blood red cells and eosinophils. These findings failed to suggest that TGF-alpha was an independent lung cancer marker.

и у 24 пациентов с доброкачественными заболеваниями легких. Изучались 2 вида антигенов: сывороточный антиген молочной железы (САМ) и сывороточный антиген, ассоциированный с раком (СААР). Показано, что только в небольшой серии сывороток СААР может иметь значение в выявлении рака легкого, поскольку он повышается при всех типах и стадиях болезни, а его уровень коррелирует со стадией и прогрессированием заболевания. Некоторые больные с доброкачественными заболеваниями легких имеют повышенные уровни СААР, что предполагает его использование не в диагностике, а в мониторинге рака легкого. Однако, как показали данные по исследованию САМ, он не имеет никакого значения как маркер ни в сыворотке, ни в жидкости бронхиального лаважа у больных раком легкого.

Полипептидные факторы роста и их рецепторы. Эпидермальный фактор роста (ЭФР), рецептор ЭФР (РЭФР) и рецептор трансформирующего фактора роста (ТФР- α) являются ауто/паракринными факторами роста для большинства НМРЛ [20, 21]. Стратегия терапии рака легкого, связанная с изменением ауто/паракринных путей роста с использованием РЭФР в качестве мишени противоопухолевой терапии включает:

1. Целенаправленный учет способности некоторых известных противоопухолевых и гормональных препаратов влиять на продукцию факторов роста, количество и свойства их рецепторов.
2. Использование неспецифических блокаторов взаимодействия факторов роста с рецепторами.
3. Блокирование лигандсвязывающих участков РЭФР с помощью специфических антител.
4. Применение препаратов, влияющих на функциональную активность РЭФР, в частности ингибиторов его тирозинкиназной активности.
5. Использование гибридных белков, содержащих комбинации факторов роста и бактериальных токсинов или других цитотоксических агентов.

Так, в экспериментальных моделях на животных показан ингибирующий эффект аналога соматостатина RC-160 и антигенов бомбезина/гастрин-рилизинг пептида (RC-3440, RC-3095, RC-3950-II) на рост МРЛ и НМРЛ у бестимусных мышей [22]. При этом было выявлено снижение уровня рецепторов ЭФР и ИФР-I в опухолях после проведенной терапии. Следует отметить, что проведение эффективной терапии рака легкого антагонистами факторов роста возможно только селективно и при определенных подтипах опухолей.

Вместе с тем в работе L. Recur и соавт. [23] (Kijar Bosovic Institute, Загреб) при изучении взаимоотношений между экспрессией ТФР- α в 51 карциноме легкого с 26 различными клиническими и клинико-патологическими признаками удалось выявить только единственную корреляцию между ТФР- α и содержанием в венозной крови эритроцитов и эозинофилов. Полученные исследования не позволили считать экспрессию ТФР- α независимым опухолевым маркером при раке легкого.

Выявлена высокая экспрессия L-TNF в сыворотке крови больных раком легкого, опухоль у которых возникла на фоне асбестоза [24]. Исследователи полагают, что этот маркер может иметь значение в ранней диагностике рака, развитие которого может быть связано с асбестозом легких.

Фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21-1). Значимость цитокератина и других интермедиарных филаментов, таких как виментин и десмин, для дифференциации физиологической и патологической ткани давно была известна в гистопатологии. Цитокератины являются нерастворимыми каркасными белками клеток, 20 из них в настоящее время хорошо охарактеризованы с помощью моноклональных антител. В отличие от цитокератинов фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке. В тесте на опухолевый маркер Cyfra 21-1, разработанном в 1992 г., используются 2 моноклональных антитела (Ks 19.1 и BM 19.21) для выявления фрагмента цитокератина 19 с мол. массой 30 000. Верхняя граница нормы здоровых индивидов 2,3 нг/мл. Cyfra 21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям легких, уровень cut-off 3,3 нг/мл.

Проведено сравнительное исследование Cyfra 21-1 в группе пациентов, страдавших неопухолевыми заболеваниями легких (хронический бронхит — 50, легочный фиброз — 38, экзотенные аллергические альвеолиты — 32, туберкулез легких — 45, саркоидоз — 30), МРЛ (60), плоскоклеточным раком легкого (ПРЛ) (53) и аденокарциномой (52), а также в контрольной группе (практически здоровые лица — 121, из них 63 — курильщики и 58 — некурящие) [25]. Не выявлено связи Cyfra 21-1 с курением. Уровень Cyfra 21-1 был одинаковым в сыворотке крови больных с незлокачественными заболеваниями легких, МРЛ и в контрольной группе. В то же время значительной более высокие уровни Cyfra 21-1 отмечены у больных НМРЛ, аденокарциномой и ПРЛ. Представленные данные подтвердили высокую чувствительность и специфичность Cyfra 21-1 в целях дифференциальной диагностики между злокачественными и незло-

High L-TNF expression was discovered in sera from patients with lung cancer as developed against the asbestosis background [24]. The investigators believed the marker to have diagnostic significance in cancers associated with lung asbestosis.

Cytokeratin fragment 19 (Cyfra 21-1). The significance of cytokeratin and other intermediary filaments such as vimentin and desmin for differentiation of physiological and pathological tissues was well known in histopathology long ago. The cytokeratins are insoluble cellular skeleton proteins, 20 of them are well characterized using monoclonal antibodies. Unlike cytokeratins, cytokeratin fragments are soluble in serum. The tumor marker Cyfra 21-1 test developed in 1992 uses 2 monoclonal antibodies (Ks 19.1 and BM 19.21) to detect the cytokeratin fragment 19 with a molecular weight 30,000. The upper normal limit is 2.3 ng/ml. Cyfra 21-1 demonstrates good specificity in relation to benign lung lesion, the cutoff being 3.3 ng/ml.

A comparative study of Cyfra 21-1 was performed in patients with non-neoplastic lung lesions (chronic bronchitis 50, lung fibrosis 38, exogenous allergic alveolitis 32, lung tuberculosis 45, sarcoidosis 30), SCLC (60), squamous-cell lung cancer (53) and adenocarcinoma (52) and in a control group (practically normal individuals, 121) of whom 63 were smokers and 58 non-smokers [25]. Cyfra 21-1 showed no correlation with smoking. Serum Cyfra 21-1 levels were similar in patients with benign lung lesions, SCLC and the controls. While significantly elevated Cyfra 21-1 contents were discovered in patients with NSCLC, adenocarcinoma and squamous-cell lung carcinoma. These findings were evidence of high sensitivity and specificity of Cyfra 21-1 in differentiation of benign and malignant lung diseases, as well as of SCLC and NSCLC.

H. Koga et al. [26] (National Cancer Hospital, Tokyo) studied Cyfra 21-1 concentration in 137 lung cancer patients (at a cutoff 2.2 ng/ml). The test (RIA) sensitivity, specificity and accuracy was 57.7, 91.9 and 64.9%, respectively. The sensitivity was higher in squamous-cell lung carcinoma (76.5%) than in adenocarcinoma (47.8%) and SCLC (42.1%). The test sensitivity in squamous cell lung carcinoma stage I, II, III and IV was 60.0, 83.3, 80.0 and 100%, respectively. Cyfra 21-1 sensitivity in all cancer types (57.7%) was higher than that of CEA (45.3%) and SCCA (22.6%). Although sensitivity and accuracy of combination of Cyfra 21-1 and CEA in NSCLC diagnosis increased to 75.4 and 78.1%, respectively, the specificity fell to 86.5%.

A. van der Gaast et al. [27] evaluated Cyfra 21-1 significance in 212 patients with NSCLC mainly of stages III and IV in comparison with three other markers (TPA, CEA, SCCA). The above-mentioned markers had sensitivity (cutoff being 95% of specificity in benign lung tumors) 40, 40, 42 and 19%, respectively. CEA sensitivity was much higher in adenocarcinoma as compared with the remaining three markers, while Cyfra 21-1 and TPA sensitivities were higher in squamous cell lung carcinoma. Cyfra 21-1 was monitored during chemotherapy in 23 patients. Cyfra 21-1 was decreased in 65% of patients with partial response and increased in 40% with progressive disease.

A multicentric study was performed in 711 normal donors, 546 patients with benign lung lesions, 636 lung cancer cases [28]. In 99.8% of the normal individuals Cyfra 21-1 concentration was under 1.2 ng/ml. In benign lesions a cutoff 3.3 ng/ml corresponded to 96% specificity. At the cutoff mentioned above the sensitivity was 16% ($n = 74$) among SCLC cases and 41% ($n = 541$) in NSCLC. The marker demonstrated a good correlation with tumor size, TNM stage and disease extent. Sensitivity of histologic subtypes (WHO classification) was 56.7% for squamous-cell carcinoma, 34% for large-cell carcinoma and 27% for adenocarcinoma. The marker is indicative in diagnosis of disease recurrence in squamous cell carcinoma, though this property has so far been demonstrated but in few (15) cases.

Some Japanese investigators propose to study Cyfra 21-1 in pleural fluid in addition to cytological investigation in order to improve diagnosis and differentiation of lung cancer types [29]. They studied Cyfra 21-1 levels in pleural fluid from 108 patients with malignant and benign lung lesions to discover a statistically significant elevation of the marker in cancer (mean 84.5 ng/ml) as compared with benign lesions (13.9 ng/ml, $p < 0.01$). Besides, Cyfra 21-1 content in pleural fluid from patients with squamous-cell carcinoma was considerably different than in patients with pneumonia, while CEA failed to reveal this difference.

It should be borne in mind when studying Cyfra 21-1 that a slight increase up to 10 ng/ml can be observed in benign hepatic pathology and especially in renal failure. Contamination of specimens with saliva elements may lead to a significant overestimation of the marker. The marker demonstrates no dependence on sex, age, smoking and pregnancy statuses. Study of all types of solid tumors has showed that Cyfra 21-1 is an indicative marker in NSCLC and squamous-cell lung carcinoma.

Enzymes and Isoenzymes. NSE. The interest of practical oncologists

качественными заболеваниями легких, так же как и между МРЛ и НМРЛ.

Н. Koga и соавт. [26] (National Cancer Hospital, Токио) изучили концентрации Cyfra 21-1 у 137 больных раком легкого (при cut-off, равном 2,2 нг/мл). Чувствительность, специфичность и точность РИА метода равнялись соответственно 57,7, 91,9, 64,9%. Чувствительность была выше при ПРЛ (76,5%), чем при аденокарциноме (47,8%) и МРЛ (42,1%). Чувствительность метода для ПРЛ I, II, III и IV стадий равнялась 60,0, 83,3, 80,0 и 100% соответственно. При всех видах рака легкого Cyfra 21-1 имел наиболее высокую чувствительность (57,7%) по сравнению с РЭА (45,3%) и АПК (22,6%). Несмотря на то что при сочетании Cyfra 21-1 и РЭА для диагностики НМРЛ показатели чувствительности и точности повышались до 75,4 и 78,1% соответственно, специфичность снижалась до 86,5%.

A. van der Gaast и соавт. [27] оценивали значение Cyfra 21-1 у 212 больных НМРЛ в основном в стадиях III и IV и сравнивали с тремя другими маркерами (ТПА, РЭА, АПК). Чувствительность указанных выше маркеров (cut-off уровень, соответствующий 95% специфичности при доброкачественных опухолях легких) была 40, 40, 42 и 19% соответственно. Чувствительность РЭА была значительно выше у больных аденокарциномой по сравнению с тремя другими маркерами, тогда как чувствительность Cyfra 21-1 и ТПА была выше у больных с ПРЛ. У 23 больных исследовали Cyfra 21-1 у 65% больных, при прогрессировании маркер повышался у 40%.

Представлены данные многоцентрового исследования — 711 здоровых доноров, 546 больных с доброкачественными заболеваниями легких, 636 больных раком легкого [28]. У 99,8% здоровых лиц концентрация Cyfra 21-1 была ниже 1,2 нг/мл. При доброкачественных опухолях cut-off 3,3 нг/мл соответствовал 96% специфичности. При вышеуказанном cut-off чувствительность среди МРЛ составила 16% ($n = 74$) и 41% — при НМРЛ ($n = 541$). Маркер значительно коррелировал с размером опухоли, TNM классификацией и стадиями болезни. Чувствительность гистологических подтипов (классификация ВОЗ) составила 56,7% для ПРЛ, 34% — для крупноклеточной карциномы и 27% — для аденокарциномы. Маркер может быть использован в диагностике возврата болезни при ПРЛ, однако это было показано на небольшой группе (15) больных.

Группа японских исследователей предлагает использовать в целях повышения диагностики и дифференциальной диагностики рака легкого определение уровня Cyfra 21-1 в плевральной жидкости в дополнение к цитологическому исследованию [29]. Это связано с тем, что при изучении уровней Cyfra 21-1 в плевральной жидкости у 108 больных злокачественными и доброкачественными заболеваниями легких выявлено достоверное повышение маркера при раке (среднее значение 84,5 нг/мл), чем при доброкачественных заболеваниях (13,9 нг/мл, $p < 0,01$). Кроме того, уровни Cyfra 21-1 в плевральной жидкости больных ПРЛ значительно отличались от таковых показателей при пневмонии, тогда как РЭА не выявил таких различий.

При определении Cyfra 21-1 следует помнить его незначительный подъем до уровня 10 нг/мл при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и особенно при почечной недостаточности. Загрязнение образца элементами слюны может обусловить значительное завышение значения Cyfra 21-1. На результаты исследуемого маркера не влияют пол, возраст, курение и беременность. Исследования всех типов солидных опухолей показали, что Cyfra 21-1 является результативным маркером при НМРЛ и ПРЛ.

Ферменты и изоферменты. НСЕ. Интерес практических онкологов к экспрессии НСЕ обусловлен прежде всего как к потенциальному маркеру злокачественных опухолей, имеющих нейроэндокринное происхождение (АПУД-система), в клетках которых впервые была обнаружена активность этого фермента.

Наиболее важные результаты по использованию НСЕ в клинике получены большинством исследователей при МРЛ — одного из типов опухолей нейроэндокринной системы. Показано, что верхняя граница нормы НСЕ здоровых индивидов — 12,5 нг/мл. Учитывая, однако, что концентрация НСЕ до 20 нг/мл и выше может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких, для клинической диагностики опухолей предпочтителен более высокий уровень cut-off (более 25 нг/мл). Повышение активности НСЕ в сыворотке крови обнаружено у 40–70% первичных больных МРЛ и у 83–98% пациентов при распространенной стадии заболевания.

По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center, частота увеличения активности НСЕ в сыворотке крови больных МРЛ зависела от распространенности опухолевого процесса: при I–II стадиях чувствительность теста составила 39%, при III–IV стадиях — 87%. Следует отметить, что при анализе диагностической значимости многие авторы считают НСЕ маркером с достаточно высокой специфичностью по сравнению с другими маркерами [30]. Так, активность НСЕ при эмфиземе легких повышается лишь в исключительных случаях, в отличие от которой концентрация РЭА была увеличена в 7–36% наблюдений. Результаты ряда исследователей свидетельствуют о том,

что к НСЕ expression is mainly because the enzyme is a potential marker of malignant diseases of neuroendocrine origin (APUD system) as it was detected for the first time in this type of tumors.

The most encouraging results were obtained when using NSE in diagnosis of SCLC belonging to neuroendocrine tumors. It was established that the NSE upper normal limit was 12.5 ng/ml. However, taking into account that an NSE concentration under 20 ng/ml may be encountered in benign lung lesions a higher cutoff value (above 25 ng/ml) is relevant for clinical diagnosis of tumors. Serum NSE elevation was detected in 40–70% of primary SCLC patients and in 83–98% of those with advanced disease.

According to the Memorial Sloan Kettering Cancer Center serum NSE increase in SCLC patients correlated with disease advance: in stage I–II the test sensitivity was 39% against 87% in stage III–IV. Of note that many authors consider NSE a marker with a rather high specificity as compared with other markers [30]. NSE elevation was observed in single cases with lung emphysema while CEA concentration showed increase in 7 to 36% of such cases. Results of some studies show that NSE is the tumor marker of choice both in differential diagnosis and therapy efficiency monitoring in SCLC.

The enzyme monitoring during chemotherapy for SCLC in three patient groups (111, 93 and 58 cases) discovered enzyme reduction upto normal level in 80% of responders to therapy, while further NSE elevation was observed in 71% of non-responders to chemotherapy and in 86% of patients with disease recurrence [31]. NSE showed a very good correlation (upto 95%) with SCLC patients' clinical status, i. e. remission, stable disease, progressive disease, recurrence. In some cases NSE elevation was detected 3–5 months before appearance of disease clinical signs. Of much importance is NSE value in prognosis of poor response to therapy and in choice of treatment schedule, or even refusal of therapy due to no response of SCLC to treatment undertaken.

L. Jorgensen et al. [32] demonstrated the significance of three tumor markers (NSE, CEA, LDH) in SCLC monitoring. They examined 86 patients with SCLC (Finsen Institute, Copenhagen) to discover increase in the markers: NSE in 69%, CEA in 37%, LDH in 38% of the patients with local disease. While in cases with advanced SCLC the marker elevation was encountered more frequently: NSE in 86%, CEA in 54% and LDH in 68%. There was a marked correlation of the disease and the biomarkers in all the cases: NSE (2P:0.001) and LDH (2P:0.05).

N. Kushlinsky et al. [33] performed a retrospective study of some tumor markers (NSE, TPA, LDH, gamma-GT, AP, lipid-bound sialic acids - LBSA) in sera from 310 lung cancer patients and 188 patients with benign lung lesions to demonstrate that a combination of markers such as LBSA, NSE, LDH and TPA may be of certain value in differential diagnosis of the disease.

P. Johnson et al. [34] reported of a study of four tumor markers (NSE, LDH, chromogranin A and CEA) in sera from 154 SCLC patients. This study is of particular interest as performed at the same medical center during 6 years (1984 to 1990).

Basing on findings of multifactorial regressive analysis the authors made the conclusion that NSE activity, Karnofsky performance status and albumin concentration were prognostic factors of the most significance for survival of SCLC patients. Patients with an NSE content two-fold less than the cutoff, a Karnofsky status 80% and more and an albumin concentration 35 g/l had a survival median 15 months (25% survived 2 years).

Italian investigators presented results of study of 7 tumor markers (NSE, SCCA, CEA, cytokeratin markers: Cyfra 21-1, TPA, TPM, TPS) in diagnosis of SCLC (21 cases) and NSCLC (94), benign lung lesions (6), pleural mesothelioma (9) [35]. The highest marker concentrations with respect to disease type were: NSE in SCLC, CEA in adenocarcinoma, Cyfra 21-1 in squamous-cell carcinoma and mesothelioma. The cytokeratin markers TPA, TPM, TPS were elevated in lung cancer irrespective of disease histology. The following markers were found of high significance in differential diagnosis of malignant and benign lung lesions: TPM (81%), Cyfra 21-1 (72%), CEA (78%), TPA (78%), the cutoff values being 46 IU/l, 3 mcg/l, 2 mcg/l, 75 U/l, respectively. Combinations of the tests failed to increase significantly the test sensitivity and specificity in lung cancer diagnosis.

S. Graziano et al. [36] studied neuroendocrine markers (NSE, chromogranin A, Leu-7 and synaptophysin) and p185-neu using immunohistochemical assays to demonstrate that NSCLC stage III) with elements of neuroendocrine differentiation shows a better response to chemotherapy [36]. While tumor p185-neu expression was associated with shorter survival. S. Graziano et al. [36] failed to reveal any correlation between neuroendocrine markers and p185-neu in the tumor with response to chemotherapy. Their findings suggest that there are factors other than the neuroendocrine markers and p185-neu that may correlate with response to treatment in NSCLC.

что НСЕ является опухолевым маркером выбора как для дифференциальной диагностики, так и для мониторинга эффективности терапии при МРЛ.

При проведении исследований в процессе химиотерапии МРЛ в трех группах пациентов (группы из 111, 93 и 58 больных) отмечено снижение активности фермента вплоть до его нормальных величин в 80% наблюдений при положительном эффекте от проводимой терапии, тогда как при резистентности к химиотерапевтическому лечению наблюдалось дальнейшее увеличение активности НСЕ в 71% случаев, а при рецидиве — в 86% [31]. С высокой точностью (до 95%) активность НСЕ коррелировала с клиническим статусом пациентов, а именно ремиссией, стабилизацией, прогрессированием, рецидивом МРЛ. При этом в ряде наблюдений активность НСЕ опережала на 3—5 мес клинические проявления заболевания. Особое внимание исследователи обращают на значимость НСЕ при прогнозе неэффективности терапии и решении вопроса об изменении схемы лечения, а в некоторых случаях даже его отмены в связи с резистентностью МРЛ к проводимому лечению.

В рандомизированном проспективном исследовании L. Jorgensen и соавт. [32] показали значимость трех опухолевых маркеров (НСЕ, РЭА и ЛДГ) в мониторинге МРЛ. При обследовании 86 больных МРЛ (Finsen Institute, Копенгаген) при локализованном процессе было отмечено увеличение маркеров: НСЕ — 69%, РЭА — 37% и ЛДГ — 38%. В то же время при распространенной стадии МРЛ повышение опухолевых маркеров выявлялось чаще: НСЕ — 86%, РЭА — 54% и ЛДГ — 68%. Для всей группы обследованных пациентов обнаружена выраженная корреляционная связь между наличием болезни и выявлением биомаркеров — НСЕ (2Р:0,001) и ЛДГ (2Р:0,05).

N. Kushlinsky и соавт. [33] провели ретроспективный анализ группы опухолевых маркеров (НСЕ, ТПА, ЛДГ, γ -ГТ, ЩФ, липидно-связанных сialовых кислот — ТЛССК) в сыворотке крови 310 больных раком легкого и у 188 пациентов с незлокачественными заболеваниями легких и показали, что комбинация таких маркеров, как ЛССК, НСЕ, ЛДГ и ТПА, может иметь значение в дифференциальной диагностике этого заболевания.

P. Johnson и соавт. [34] представили данные по исследованию четырех опухолевых маркеров (НСЕ, ЛДГ, хромогранин А и РЭА) в сыворотке крови 154 пациентов с МРЛ. Особенность этого исследования состояла в том, что оно выполнялось в одном медицинском центре на протяжении длительного периода времени — 6 лет (с 1984 по 1990 г.).

Многофакторный регрессионный анализ позволил авторам заключить, что наиболее значимыми факторами прогноза выживаемости у больных МРЛ являются активность НСЕ, статус Карновского и концентрация альбумина. Медиана выживаемости 15 мес (25% из них прожили 2 года) отмечена среди больных, у которых уровень активности НСЕ был ниже в 2 раза верхней границы нормы, статус Карновского равнялся 80% и выше и концентрация альбумина составляла 35 г/л и выше.

Итальянские исследователи представили данные по исследованию 7 опухолевых маркеров (НСЕ, АПК, РЭА, маркеры цитокератина: Cyfra 21-1, ТРА, ТРМ, ТПС) в диагностике МРЛ (21 наблюдение), НМРЛ (94), у 6 больных с доброкачественными заболеваниями легких и у 9 — с мезотелиомой плевры [35]. Наиболее высокая активность НСЕ выявлена в группе больных МРЛ по сравнению с остальными группами пациентов, уровни РЭА — при аденокарциномах, Cyfra 21-1 — в сыворотке у больных МРЛ и мезотелиомой. Маркеры цитокератина — ТРА, ТРМ и ТПС были повышены у больных раком легкого независимо от его гистологического типа. Высокая диагностическая значимость в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний легкого была характерна для ТРМ (81%), Cyfra 21-1 (72%), РЭА (78%), ТРА (78%), при границах нормальных значений, равных 46 МЕ/л, 3, 2 мкг/л, 75 Е/л соответственно. Вместе с этим, исходя из данных, представленных авторами, комбинация вышеуказанных тестов незначительно увеличивает чувствительность и специфичность методов диагностики рака легкого.

S. Graziano и соавт. [36] с помощью иммуногистохимических методов проведено исследование в опухолях легкого нейроэндокринных маркеров (НСЕ, хромогранин А, Leu-7 и синаптофизин) и p185-neu и показано, что НМРЛ (в III стадии) с элементами нейроэндокринной дифференцировки лучше отвечают на химиотерапевтическое лечение [36]. В то же время экспрессия p185-neu в опухоли ассоциировалась с более укороченным периодом выживаемости. Кроме того, S. Graziano и соавт. [36] не выявили корреляционной связи между нейроэндокринными маркерами и p185-neu в опухоли с ответом на химиотерапию. Вероятно, представленные данные указывают на то, что существуют другие факторы, помимо нейроэндокринных и p185-neu, которые могут коррелировать с ответом на лечение у больных МРЛ.

J. Collazos и соавт. [37] (Hospital de Galakao, Vizcaya, Испания) изучали активность НСЕ в сыворотке крови 135 больных с добро-

J. Collazos et al. [37] (Hospital de Galakao, Vizcaya, Spain) studied serum NSE in 135 patients with benign lung lesions to discover marker elevation in sera from tuberculosis patients (27.3%). NSE levels were significantly higher in males than in females ($p = 0.003$) and in patients with HIV infection as compared to non-infected persons ($p = 0.026$). Patients with alveolar infiltrations or interstitial lung foci also presented with considerably increased serum NSE contents. The enzyme activity was increased in 3.6% of patients with normal x-ray findings. The authors think that elevated serum NSE in patients with benign lung diseases is associated with local hypoxia. These results should be taken into account when analyzing NSE in patients with lung cancer and lung obstruction.

R. Linnoila et al. [38] studied expression of 4 well proved markers of neuroendocrine differentiation: NSE, chromogranin A, Leu-7, gastrin releasing peptide and a set of three neuroendocrine markers (vimentin, epithelial marker, CEA) by immunohistochemical and mucin by histochemical assays in 237 patients with surgically resected NSCLC managed by 6 clinical protocols. There were only 12% of cases positive for 2 and more markers.

P. O'Shea et al. [39] (Biochemistry Department, St. Vincent's Hospital, Dublin) performed a comparative study of enzyme immunoassay and immunohistochemical assay in determination of NSE. Their findings corresponded with NSE values obtained by radioimmunoassay (correlation coefficient 0.934). However, the diagnostic sensitivity (82% in advanced and 67% in local disease) was not sufficient for serum NSE to have significance in SCLC diagnosis. As found 35% with NSCLC presented with elevated serum and tumor tissue NSE, 35% had elevated either serum or tumor NSE. It seems reasonable to determine NSE simultaneously in patients' serum and tumor tissue and to use the findings as a supplementary marker of response to chemotherapy in NSCLC. Some investigators proposed to study NSE activity in bronchoalveolar lavage (BAL). NSE activity in BAL from lung cancer patients was higher than in patients with chronic bronchitis (control) [40]. However, the NSE values failed to show correlation with tumor histology and were higher in patients with local disease as compared to cases with metastases. There was no correlation of BAL NSE and disease stage. Unfortunately the authors did not study serum NSE.

NSCLC neuroendocrine differentiation was correlated with the absence of P-glycoprotein expression [41]. The patients studied showed a good response to treatment though their survival time was short. There were only four parameters relevant for survival of the NSCLC patients: low Karnofsky status, elevated LDH, no NSE expression and response to treatment.

A. von Rohr et al. [42] studied 259 tumor specimens from 101 patients with NSCLC for 5 neuroendocrine markers (NSE, Leu-7, chromogranin A, synaptophysin, prealbumin) to conclude that 1 to 8 specimens from the primary should be studied for this purpose.

Thus, NSE can hardly be considered a specific marker of neuroendocrine lung tumors because its elevation is also observed in lung tumor histology types other than those of the APUD system origin (upto 30% of cases). However, taking into account lung cancer heterogeneity in particular as concerns its small-cell type these findings are evidence of a considerable diagnostic and prognostic value of NSE in comparison with other tumor markers.

Lactate dehydrogenase. LDH was proposed as a potential tumor marker in 1954 [43]. Later elevated serum LDH was encountered in many malignant lesions. Due to non-specificity of the markers most investigators suggested that it should be used in neoplasm monitoring and prognosis since LDH levels correlated with tumor mass and disease course.

In order to improve LDH specificity the investigators started to study LDH isoenzymes separable by electrophoresis and consisting of combinations of H and M subunits [44].

Unification of the LDH isoenzyme spectrum as preponderance of M subunits was discovered in lung cancer as compared with normal tissue. Elevation in total LDH activity due to predominance of synthesis of some of its isoforms in cancer cells was accompanied by their release in serum as a result of increased permeability or damage of cell surface membranes.

N. Kushlinsky et al. [46] discovered elevated serum NSE and LDH (80 and 50%, respectively) in most sera from patients with SCLC as compared to lung adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma.

According to a study performed in Canada [45] serum LDH cannot be indicative of disease recurrence in SCLC patients.

Respective sensitivities of LDH, gamma-GT and AP tests in detection of liver metastases of lung cancer were 67, 85 and 57% [46].

The published data are evidence of a great practical significance of LDH test in lung cancer monitoring. Study of pleural fluid LDH isoenzymes as well as of LDH in combination with NSE and CEA is proposed to improve LDH diagnostic significance.

качественными заболеваниями легких и обнаружили повышение активности НСЕ в сыворотке крови больных туберкулезом (27,3%). Уровень НСЕ был достоверно выше у мужчин, чем у женщин ($p = 0,003$), а также у пациентов, инфицированных вирусом HIV, чем у неинфицированных ($p = 0,0026$). Пациенты с альвеолярными инфильтратами или интерстициальными очагами в легких имели также значительно повышенные уровни НСЕ в сыворотке крови. При этом у 3,6% больных с нормальными рентгенологическими данными отмечена высокая активность фермента. Авторы полагают, что повышение НСЕ в сыворотке крови у больных с доброкачественными заболеваниями легких связано с локальной гипоксией. Представленные результаты следует учитывать при анализе НСЕ у больных раком легкого и при обструктивных процессах легких.

R. Linnoila и соавт. [38] изучали экспрессию 4 хорошо доказанных маркеров нейроэндокринной дифференцировки: НСЕ, хромогранин А, Leu-7, гастрин-рилизинг пептид, а также панель: трех ненейроэндокринных маркеров (виментин, эпителиальный маркер, РЭА) иммуногистохимически и муцина — гистохимически у 237 больных после удаления НМРЛ, включенных в 6 клинических протоколов. Только 12% опухолей были положительны по 2 и более маркерам.

P. O'Shea и соавт. [39] (отдел биохимии St. Vincent's Hospital, Дублин) провели сравнительный анализ иммуоферментного метода определения НСЕ с иммуногистохимическим. Полученные данные согласуются с показателями НСЕ, полученными при использовании радиоиммунологического метода определения фермента (коэффициент корреляции 0,934). Вместе с тем диагностическая чувствительность (82% при распространенном процессе и 67% — при локализованном) была недостаточной для сывороточной активности НСЕ, чтобы этот тест имел значение в диагностике МРЛ. Обнаружено, что 35% пациентов с НМРЛ имели достоверно увеличенную активность НСЕ в сыворотке крови и ткани опухоли, у 35% больных показано либо увеличение только НСЕ в сыворотке крови, либо положительное иммуногистохимическое окрашивание опухоли для НСЕ. Полагают, что лучше определять НСЕ одновременно в ткани опухоли и сыворотке больных раком легкого, а его показатели использовать как дополнительный маркер ответа на химиотерапию у больных НМРЛ.

Некоторые исследователи предложили определять активность НСЕ в бронхоальвеолярных смывах (БАС). Так, анализируя активность НСЕ в БАС у больных раком легкого (контролем служили пациенты с хроническим бронхитом) были обнаружены достоверно более высокие уровни фермента в БАС у больных раком легкого по сравнению с контролем [40]. Однако показатели активности НСЕ не коррелировали с гистологическим типом опухоли и были выше в группе больных только с локализованной опухолью, чем с метастазами. Не установлено корреляционной зависимости между активностью НСЕ в БАС и стадией процесса. К сожалению, авторы не проводили изучение активности НСЕ в сыворотке крови.

Выявлена корреляция между нейроэндокринной дифференцировкой НМРЛ и отсутствием экспрессии Р-гликопротеина [41]. Эти больные имели хороший эффект от лечения, но короткий период выживаемости. По данным настоящего исследования, только 4 параметра влияли на показатель выживаемости больных НМРЛ: низкий показатель Карновского, повышенные уровни (относительно нормы) активности ЛДГ, отсутствие экспрессии НСЕ и ответа на лечение.

По мнению A. von Rohr и соавт. [42], которые провели исследование 259 опухолевых образцов от 101 пациента с целью выявления 5 нейроэндокринных маркеров (НСЕ, Leu-7, хромогранин А, синаптофизин, преальбумин) при НМРЛ и показали, что для этих целей необходимо очень тщательное изучение от 1 до 8 участков из первичной опухоли.

Таким образом, считать НСЕ специфическим маркером нейроэндокринных опухолей легкого нельзя, так как при других гистологических его вариантах, не относящихся к опухолям АПУД-системы, также отмечено увеличение активности фермента (до 30% наблюдений). Однако с учетом проблемы гетерогенности рака легкого, в частности его мелкоклеточного варианта, представленные данные свидетельствуют о существенной диагностической и прогностической значимости НСЕ в сравнении с другими опухолевыми маркерами.

Лактатдегидрогеназа. Как потенциальный опухолевый маркер ЛДГ предложена в 1954 г. [43]. Немного позже обнаружена высокая активность ЛДГ в сыворотке крови при многих злокачественных опухолях и как результат ее неспецифичности, большинство исследований было посвящено изучению активности фермента в прогнозе и мониторинге этих новообразований, поскольку уровень активности ЛДГ коррелировал с массой опухоли и прогнозом заболевания.

С целью увеличения специфичности ЛДГ как опухолевого маркера стали изучать изоферменты ЛДГ, которые можно разделить методом электрофореза и которые состоят из различных комбинаций субъединиц Н и М [44].

Следует отметить, что при раке легкого установлена унификация

Cathepsins. A considerable elevation of CL and CD was found in malignant tumors as compared with normal lung tissue [47]. The CB elevation was close to the limit of statistical significance. There was no correlation between cathepsin activity and tumor histology discovered. These findings suggest that CL, CD and probably CB activity may be indicative of NSCLC.

Japanese investigators used immunohistochemical assay and monoclonal antibody to cathepsin B to discover the enzyme expression in 108 lung tumors. High cathepsin B expression was associated with short survival in patients with NSCLC, squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma [48]. Similar findings were obtained in stage I NSCLC. The authors proposed to apply this test in prognosis of survival in patients with lung cancer.

Creatine kinase (CK). Macrocreatin kinase II and CK-BB were shown to be associated with tumor growth [49]. An octamer mitochondrial CK (CK-m) is mainly found by electrophoresis in tumor tissue and serum, the lower sensitivity limit being 4 U/l. The CK-m portion in total serum CK is 9.5 to 33% reaching 100-150 U/l and more in some cases. The use of CK-m as a tumor marker was first proposed in 1984 by F. Kanemitsu et al. [50] who found the enzyme in 40% (66/167) of sera from cancer patients and in none of 60 sera from the control group. According to [49] sera from normal individuals contain no or very small amounts (less than 4 U/l) of CK-m.

Determination of serum CK-BB in combination with NSE is shown to increase sensitivity (90%) and specificity (94%) of diagnosis in SCLC [51]. A vast majority of SCLC patients presented with elevation of both CK-BB (30.2 IU/l) and NSE (52.2 ng/ml) as compared with NSCLC (8.4 IU/l and 12.7 ng/ml). While there was practically no difference in the enzyme activity between patients with benign lung lesions (6.3 IU/l and 10.3 ng/ml) and normal individuals (4.3 IU/l and 9.2 ng/ml). Levels of CK-BB higher than 9.5 IU/l and NSE higher than 20.8 ng/ml were found in 70 and 80% of SCLC patients, respectively. Serum CK-BB may serve a diagnostic SCLC marker, a supplement criterion of disease advance, an indicator in differential diagnosis as well as a useful tool in disease course monitoring and prognosis.

Glutathione-S-Transferase (GST). New markers of lung cancer resistance to chemotherapy were in the focus of attention in the recent studies. These markers include an enzyme GST-pi. As shown the GST-pi may play an important role in cancer refractoriness to alkylating agents including platinum components. GST-pi was elevated in 41.3% (50/121) of patients with NSCLC as compared with normal levels (34.8 ng/ml) [52].

K. Nie et al. [53] from China studied by immunohistochemical assay 4 GST isoenzymes in lung tumors. None of the isoenzymes was found in 14 of 16 SCLC. Of 89 NSCLC GST-pi was found in 75.3%, GSTs in 13.5%, GST-mu in 9.7%. GST-pi was also found in 93.5% of squamous-cell carcinomas and 69.7% of adenocarcinomas studied. The remaining isoenzymes were encountered but rarely in the two last lung cancer types. There was no GST-a in any of the tumors studied. Electron microscopy discovered GST-pi in cancer cells mainly in lysosomes and chromatin. GST-pi expression was decreasing in parallel with cancer cell differentiation. These findings suggest that GST-pi may be considered a marker for differential diagnosis of lung cancer morphology types.

Alpha-amylase. Elevation of total alpha-amylase in sera from cancer patients (ectopic production and secretion by malignant lung tumors) was first discovered in 1951. There are many reports on hyperamylasemia in cancer patients in the literature. Elevated alpha-amylase is encountered in malignant lung tumors, mainly adenocarcinomas, as well as in SCLC irrespective of disease extent and metastasis sites [54].

Y. Takano et al. [55] described a case of a 58-year old female with lung adenocarcinoma presenting with increased amylase and CA 19-9 expression (as discovered by immunohistochemistry).

However, alpha-amylase and its isoenzymes have but a limited application in lung cancer management.

Alpha-polymerase. A study of 72 primary lung tumors stratified them into alpha-polymerase-positive (5% of tumor specimen cells contained the enzyme) and alpha-polymerase-negative (%) [56]. Males had alpha-polymerase-positive tumors more frequently than females. 3-year survival of patients with alpha-polymerase-positive tumors was 42% versus 81% in alpha-polymerase-negative cases. All tumors (NSCLC) of patients dying within 3 years following surgery were alpha-polymerase-positive. Alpha-polymerase activity is thought to be associated with NSCLC and early recurrence.

Collagenase. G. Scagliotti et al. [57] consider serum collagenase IV activity indicative as to response to treatment of lung cancer patients. Non-responders to treatment had initially increased levels (2.8-fold) of the serum enzyme as compared to the responders.

изоферментного спектра ЛДГ, заключающаяся в преобладании М-субъединиц по сравнению с нормальными тканями. Увеличение общей активности ЛДГ, обусловленное преимущественным усилением синтеза отдельных ее изоформ в раковых клетках, сопровождается их выходом в сыворотку крови в результате повышенной проницаемости или повреждения поверхностной мембраны клетки.

Н. Kushlinsky и соавт. [46] обнаружили в сыворотке крови большинства больных МРЛ высокие уровни НСЕ и ЛДГ (80 и 56% соответственно) по сравнению с аденокарциномой и ПРЛ.

По данным канадских исследователей [45], показатели активности ЛДГ в сыворотке крови больных МРЛ не могут служить предвестниками рецидива болезни.

Чувствительность ЛДГ, γ -ГТ и ЩФ в обнаружении метастазов рака легкого в печени была равна 67, 85 и 57% соответственно [46].

Данные литературы свидетельствуют о большой практической значимости ЛДГ прежде всего в мониторинге рака легкого. В качестве одного из возможных путей повышения диагностической эффективности ЛДГ, наблюдении за активностью процесса и эффективностью терапии при раке легкого исследователи предлагают изучение изоферментов ЛДГ в плевральной жидкости, а также в сочетании с другими маркерами НСЕ, РЭА.

Катепсины. Отмечено значительное повышение активности CL и CD в злокачественных опухолях по сравнению со здоровой тканью легкого [47]. Увеличенная активность СВ была на границе значимой достоверности. Не выявлено связи между активностью катепсинов и гистологическим типом опухоли. Представленные данные указывают, что активность CL, CD и, возможно, СВ может указывать на наличие НМРЛ.

Японские исследователи, используя иммуногистохимический метод и моноклональные антитела к катепсину В, выявили его экспрессию при анализе 108 опухолей легкого. При этом высокие уровни экспрессии катепсина В ассоциировались с коротким периодом выживаемости у больных НМРЛ, ПРЛ и при аденокарциноме [48]. Подобные результаты отмечены и при I стадии НМРЛ. Авторы предлагают использовать данный тест в прогнозе выживаемости больных раком легкого.

Креатинкиназа (КК). С опухолевым ростом связаны макрокреатинкиназа типа II и КК-BB [49]. В опухолевой ткани и сыворотке обнаруживается преимущественно октамер КК-митохондриальная (КК-м) с помощью электрофоретического метода, нижний предел чувствительности которого равен 4 ЕД/л. Доля активности КК-м от общей активности КК сыворотки крови составляет 9,5–33%, в отдельных случаях достигая 100–150 ЕД/л и выше. Использование КК-м в качестве опухолевого маркера было предложено в 1984 г. F. Kanemitsu и соавт. [50], которые обнаружили ее в сыворотке крови у 40% онкологических больных (у 66 из 167) и ни у одного из 60 пациентов контрольной группы. По данным [49], в сыворотке крови здоровых лиц (186) КК-м либо не выявляется, либо содержится в очень малых количествах (меньше 4 ЕД/л).

Доказано, что одновременное определение в сыворотке крови двух ферментов КК-BB и НСЕ повышает чувствительность (90%) и специфичность (94%) диагностики МРЛ [51]. При этом у преобладающего большинства больных МРЛ отмечено повышение как КК-BB (30,2 МЕ/л), так и НСЕ (52,2 нг/мл) по сравнению с НМРЛ (8,4 МЕ/л и 12,7 нг/мл). Уровни активности ферментов в группе пациентов с доброкачественными заболеваниями легких (6,3 МЕ/л и 10,3 нг/мл) и в группе здоровых (4,3 МЕ/л и 9,2 нг/л соответственно) практически не различались. Уровни КК-BB выше 9,5 МЕ/л и НСЕ более 20,8 нг/мл выявлены у 70 и 80% больных МРЛ соответственно. Следует считать, что показатели активности КК-BB в сыворотке крови могут служить диагностическим маркером МРЛ, способствовать определению степени распространенности опухолевого процесса, проведению дифференциальной диагностики, а также иметь значение в мониторинге и прогнозе.

Глутатион-S-трансфераза (GST). В последнее время большой интерес исследователей привлекают новые маркеры в оценке резистентности рака легкого к химиотерапии. К таким маркерам относится фермент GST- π . Недавние исследования показали, что GST- π может играть важную роль в резистентности раковых клеток к алкилирующим препаратам, которые включают платиновые компоненты. У 50 (41,3%) из 121 пациента с НМРЛ отмечены повышенные уровни GST- π относительно нормальных значений (34,8 нг/мл) [52].

К. Nie и соавт. [53] из Китая исследовали иммуногистохимическим методом 4 изофермента GST в опухолях легкого. Однако ни одного изофермента не выявлено в 14 из 16 МРЛ. Из 89 опухолей НМРЛ GST- π выявлен в 75,3%, GSTs — в 13,5% и GST- μ — в 9,7%. Среди ПРЛ GST- π обнаружен в 93,5% опухолей, а при аденокарциноме — в 69,7%. Остальные изоферменты выявлялись редко в двух последних морфологических вариантах рака легкого. GST- α не была выявлена ни в одной из исследуемых опухолей. При электронно-микроско-

Telomerase. Investigators from Dallas (University of Texas Southwestern Medical Center) reported of a telomerase activity study in 136 SCLC and NSCLC, in 68 specimens of lung surrounding tissues and in 23 metastases [58]. The telomerase is an enzyme supplementing hexameric (TTAGGG) nucleotide repeats in terminal chromosome DNA of vertebrates to compensate for their shortage in every DNA replication cycle. Somatic cells are known not to have telomerase activity and to stop the division when the telomere terminals at least of some chromosomes reduce to a certain critical length. It is thought that dead cells (including cancer ones) continue to proliferate because they express telomerase. Telomerase activity was discovered in 109 (80.1%) of 136 primary lung tumors and only in 3 (4.4%) of 68 normal lung tissues. Telomerase concentration was high in all 11 SCLC and metastases while failing to be detected at all or being encountered in very small amounts in 125 NSCLC. The marker may be indicative in determination of dead cancer cells and as a therapy target.

Thymidine kinase (TK). TK levels were found to be 4.3-fold higher in lung tumors as compared with intact lung tissue [59]. There was no correlation between TK concentration and tumor histology, differentiation, pT and pN factors, pTNM stage and size. Though tumor doubling time was reversely related to TK activity. There was also correlation of TK activity and time till disease recurrence following surgery. Basing on these findings the authors conclude that TK may be a marker of malignancy in lung cancer.

пическом исследовании авторами также была указана локализация GST- π в раковой клетке — в основном это лизосомы и гетерохроматин. Экспрессия GST- π была ослабленной соответственно снижению степени дифференцировки раковой клетки. Представленные данные позволяют считать GST- π маркером дифференциальной диагностики морфологического варианта рака легкого.

α -Амилаза. Впервые факт увеличения общей активности α -амилазы в сыворотке крови онкологического больного (эктопическая ее продукция и секреция злокачественной опухолью легкого) был установлен в 1951 г. и с тех пор в литературе описано много случаев гиперاميлаземии у онкологических больных. Гиперамилаземия наблюдается при злокачественных опухолях легкого, преимущественно при аденокарциноме, а также при МРЛ независимо от степени распространения процесса, локализации метастазов [54].

Y. Takano и соавт. [55] описали историю болезни 58-летней женщины, страдавшей аденокарциномой легкого, усиленно экспрессирующую амилазу и СА 19-9 (по данным иммуногистохимического исследования).

Однако α -амилаза и ее изоферменты в качестве опухолевых маркеров при раке легкого имеют ограниченное применение в клинике.

α -Полимераза. При исследовании 72 первичных опухолей легкого было выделено 2 группы новообразований, положительных по α -полимеразе (больше 5% в препарате опухоли клеток содержали фермент) и отрицательных (меньше 5%) [56]. У мужчин было больше опухолей, положительных по α -полимеразе, чем у женщин. У больных с положительной по α -полимеразе опухолью 3-летняя выживаемость составила 42%, а у отрицательных — 81%. Все опухоли (НМРЛ) больных, которые умерли в первые 3 года после операции, были положительными по данному ферменту. Полагают, что активность α -полимеразы ассоциируется с наличием НМРЛ и ранним рецидивом.

Коллагеназа. По мнению G. Scagliotti и соавт. [57], в оценке ответа на лечение больных раком легкого можно использовать уровни активности IV типа коллагеназы в сыворотке крови. Пациенты, у которых не отмечено эффекта от лечения, изначально имели высокие уровни (в 2,8 раза) фермента в сыворотке крови по сравнению с теми, кто имел успех от терапии.

Теломераза. Исследователи из Далласа (University of Texas Southwestern Medical Center) представили данные по изучению активности теломеразы в 136 МРЛ и НМРЛ, в 68 близлежащих с опухолью тканях легкого, а также в 23 метастазах [58]. Теломераза является ферментом, который добавляет гексамерические (TTAGGG) нуклеотидные повторы в концевых хромосомных ДНК позвоночных, чтобы компенсировать их недостаток, который имеет место в каждом круге репликации ДНК. Известно, что соматические клетки не имеют теломеразной активности и останавливают деление, когда теломерические концы по крайней мере некоторых хромосом укорачивались до критической величины. Полагают, что погибшие клетки (включая и раковые клетки) продолжают пролиферировать независимо потому, что они экспрессируют теломеразу. Активность теломеразы выявлена в 109

(80,1%) из 136 первичных опухолей легкого и только в 3 (4,4%) из 68 нормальных тканей легкого. Уровни теломеразы были высокими во всех 11 МРЛ и метастазах, тогда как в НМРЛ (125 наблюдений) уровни фермента колебались в широких пределах: либо не выявлялись, либо уровни маркера были низкими. Данный маркер может иметь значение в определении существования погибших раковых клеток в опухоли и как мишень для терапевтического воздействия.

Тимидинкиназа (ТК). Показано, что уровни ТК были в 4,3 раза выше в опухолях, чем в непораженной опухоли ткани легкого [59]. Не выявлено корреляции между уровнями ТК и гистологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки, pT фактором, pN фактором, pTNM стадией и размером опухоли. Было однако показано, что время удвоения опухоли обратно коррелировало с активностью ТК. Кроме того, обнаружена связь между активностью ТК и временем возврата болезни в послеоперационном периоде. На основании полученных данных авторы полагают, что ТК может быть маркером злокачественности при раке легкого.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Uhlenbruck G., Dati F. // *Diagn. Lab.* — 1986. — Vol. 36. — P. 41—55.
- Okunaka T., Kato H., Konaka C. et al. // *Ann. thorac. Surg.* — 1992. — vol. 55, N 1. — P. 151—152.
- Nakano T., Iwahashi N., Maeda J. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 65, N 4.T — P. 608—612.
- Arpin D., Lassot C., Souquet P. J. et al. // *Ann. Oncol.* — 1992. — N 3 (Suppl. 5). — P. 39.
- Pujol J. L., Cooper E. H., Grenier J. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 30A, N 12. — P. 1768—1774.
- Van der Gaast A., Schoenmakers C. H., Kok T. C. et al. // *Ibid.* — P. 1783—1786.
- Bucheri G., Ferrigno D. // *Chest.* — 1995. — Vol. 107, N 2. — P. 471—476.
- Aquilina R., Bergero F., Magri G. et al. // *Minerva Med.* — 1992. — Vol. 83, N 7—8. — P. 415—419.
- Ratto G. B., Mereu C., Rovida S. // *Panminerva Med.* — 1993. — Vol. 35, N 4. — P. 186—192.
- Mucchia V., Paduano D., Di-Carlo A. et al. // *Int. J. Biol. Markers.* — 1993. — vol. 8, N 4. — P. 215—220.
- Hino M., Ogasawara H., Yoshii A. et al. // *Nippon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* — 1992. — Vol. 30, N 2. — P. 278—284.
- Michetti G., Bamberg M., Pugliese C. et al. // *Minerva Med.* — 1994. — Vol. 85, N 5. — P. 231—236.
- Ballesta A. M., Molina R., Filella X. et al. // *Tumour. Biol.* — 1995. — Vol. 16, N 1. — P. 32—41.
- Zeng L. // *Chung. Hua. Wai. Ko. Tsa. Chih.* — 1993. — Vol. 31, N 3. — P. 143—145.
- Sanchez-De-Cos J., Masa F., de-la-Cruz J. L. et al. // *Chest.* — 1994. — Vol. 105, N 3. — P. 773—776.
- Picardo A. L., Torres A. J., Maestro M. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73, N 9. — P. 2305—2311.
- Diez M., Gomez A., Hernando F. et al. // *Int. J. Biol. Markers.* — 1995. — Vol. 10, N 1. — P. 5—10.
- Gupta R. K., Morton D. L. // *Dis. Markers.* — 1994. — vol. 12, N 1. — P. 51—61.
- Willsher P. C., Xing P. X., Clarke C. P. et al. // *Cancer.* — 1993. — vol. 72, N 10. — P. 2936—2942.
- Kushlinsky N. E., Gershtein E. S. // *Exp. clin. Pharmacol.* — 1996. — N 1. — P. 74—80.
- Bunn P. A. // *Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* — 1994. — vol. 35. — P. 691.
- Pinski J., Schally A. V., Halmos G. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 70, N 5. — P. 886—892.
- Pecur L., Kapitanovic S., Sonicki Z. et al. // *Anticancer. Res.* — 1994. — Vol. 14, N 6B. — P. 2839—2843.
- Partanen R., Koskinen H., Hemminki K. // *Occup. Environm. Med.* — 1995. — Vol. 52, N 5. — P. 316—319.
- Oremek G. M., Seiffert U. B., Siekmeier R., Kirsten R. // *Med. Klin.* — 1995. — Vol. 90, N 1. — P. 23—26.
- Koga H., Eguchi K., Shinkai T. et al. // *Jap. J. clin. Oncol.* — 1994. — vol. 24, N 5. — P. 263—268.
- Van der Gaast A., Schoenmakers C. H., Kok T. C. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 69, N 3. — P. 525—528.
- Daver A., Ramaioli A., Tchuais C. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 13. — P. A1155.
- Sato H., Sumi M., Yagyu H. et al. // *Oncology.* — 1995. — Vol. 52, N 3. — P. 211—214.
- Schwartz M. K. *Human tumor markers.* — Berlin; New York, 1987. — P. 241—253.
- Beples G., Jagues G., Koehles A. et al. // *J. Cancer Res.* — 1987. — Vol. 113. — P. 253—259.
- Jorgensen L. G. M., Hansen H. H., Cooper E. H. // *Eur. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 25, N 1. — P. 128—129.
- Kushlinsky N. E., Lyubimova N. V., Chaylenko V. A., Davydov M. I. // *International Congress for lung cancer.* — Arhens, 1994. — P. 190.
- Johnson P. W. M., Joel S. P., Love S. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 67. — P. 760—766.
- Plebani M., Basso D., Navaglia F. et al. // *Ibid.* — 1995. — vol. 72, N 1. — P. 170—173.
- Graziano S., Kern J., Herndon J. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 13. — P. A1083.
- Collazos J., Esteban C., Fernandez A., Genolla J. // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* — 1994. — Vol. 150, N 1. — P. 143—145.
- Linnoila R. I., Piantadosi S., Ruckdeschel J. C. // *Chest.* — 1994. — Vol. 106 (Suppl. 6) — P. 367S—371S.
- O'Shea P., Cassidy M., Freaney R. et al. // *Ir. J. Med. Sci.* — 1995. — Vol. 164, N 1. — P. 31—36.
- Prados M. C., Alvarez-Sala R., Blasco R. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74, N 5. — P. 1552—1555.
- Carles J., Rosell R., Ariza A. // *Lung. Cancer.* — 1993. — Vol. 10, N 3—4. — P. 209—219.
- Von Rohr A., Hasleton P. S., Quigley A., Thatcher N. // *Ann. Oncol.* — 1992. — N 3 (Suppl. 5). — P. 28.
- Hill B. R., Levi C. // *Cancer Res.* — 1954. — Vol. 14. — P. 513.
- Wood D. C., Varela V., Palmquest M., Weber F. // *J. surg. Oncol.* — 1973. — N 5. — P. 251.
- Boyer M. J., Feld R., Warr D. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Ass. Cancer Res.* — 1992. — Vol. 33. — P. A1223.
- Kushlinsky N. E., Lyubimova N. V., Degtiar V. G. et al. // *IFCC European Congress of clinical chemistry, 11th: Proceeding.* — Tampere, 1995. — P. 735.
- Tester W. J., Ledakis P., Lah T. T. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Ass. Cancer Res.* — 1994. — Vol. 35. — P. A1213.
- Sukoh N., Abe S., Ogura S. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74, N 1. — P. 46—51.
- Pratt R., Vallis L. M., Lim C. W., Chisnall W. N. // *Pathology.* — 1987. — Vol. 19. — P. 162—165.
- Kanemitsu F., Kawanishi K., Mizushima J., Okigaki T. // *Clin. chim. Acta.* — 1984. — Vol. 138. — P. 175—183.
- Zhou J., Xiong Q. // *Hua. Hsi. I. Ko. Ta. Hsueh. Hsueh. Pao.* — 1995. — Vol. 26, N 1. — P. 90—93.
- Hida T., Kuvabara M., Ariyoshi Y. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73, N 5. — P. 1377—1382.
- Nie K. R., Li C. H., Zhu Y. J. // *Chung. Hua. Chieh. Ho. Ho. Hu. Hsi. Tsa. Chih.* — 1993. — Vol. 16, N 3. — P. 141—143; 186.
- Nishiki M., Okuhichi T., Yamane M. et al. // *Hiroshima J. med. Sci.* — 1984. — Vol. 33. — P. 331—335.
- Takano Y., Iwakiri T., Ichiyasu Y. // *Nippon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* — 1993. — Vol. 31, N 2. — P. 267—270.
- Tateishi M., Ishida T., Mitsudomi T., Sugimachi K. // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68, N 5. — P. 925—929.
- Scagliotti G. V., Garbisa S., Masiero L. et al. // *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 11. — P. A996.
- Hiyama K., Hiyama E., Ishioka S. et al. // *J. nat. Cancer Inst.* — 1995. — Vol. 87, N 12. — P. 895—902.
- Yusa T., Tamiya N., Yamaguchi Y. et al. // *Nippon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* — 1994. — Vol. 32, N 3. — P. 211—215.

Поступила 07.10.96 / Submitted 07.10.96