

© 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 II

НИИ клинической онкологии

Гормоны. Паранеопластические синдромы (ПНПС). При раке легкого ПНПС наиболее часто связаны с гиперэкспрессией аденокортикотропного гормона (АКТГ; синдром Кушинга), антидиуретического гормона (АДГ; гипонатриемия, низкая осмолярность сыворотки, высокая осмолярность мочи), паратиреоидного гормона (ПТГ; гиперкальциемия, гипофосфатемия), серотонина (карциноидный синдром) и хорионического гормона (ХГ; гинекомастия).

Аденокортикотропный гормон. Наиболее часто эктопическая секреция АКТГ с последующим развитием синдрома Кушинга наблюдается у больных раком легкого и, в частности, его мелкоклеточного гистологического варианта [60]. Клинические проявления синдрома Кушинга обнаруживаются у 0,4—2% больных раком легкого без учета его гистологического варианта. При МРЛ синдром Кушинга клинически выявляется несколько чаще — около 5,5%. Вместе с тем значительно повышенные уровни АКТГ в плазме крови и опухоли при МРЛ выявляются гораздо чаще, чем клинические проявления синдрома Кушинга. Эти различия, по мнению ряда исследователей, могут быть связаны с эктопической продукцией клетками опухоли неактивного про-АКТГ.

Рядом исследователей ставился вопрос о значении АКТГ как опухолевого маркера. Подобные исследования были представлены и при МРЛ со стадией, скоростью ответа на лечение и выживаемостью, а также не было выявлено зависимости между указанными выше показателями и уровнем АКТГ в сыворотке [61]. I. Lichter и N. Sirrett [62], L. Rees и соавт. [63] представили результаты серийного исследования АКТГ у больных раком легкого и показали даже корреляцию с клиническим течением заболевания.

Однако в других работах по исследованию АКТГ при бронхогенном раке легкого высказано противоположное мнение [64], при этом только у 4 из 21 больного с увеличенным до операции уровнем АКТГ было отмечено его снижение наполовину после радикального удаления опухоли. В работе [61] показано, что уровни

N.E.Kushlinsky, M.I.Davydov

ACHIEVEMENTS AND FAILURES IN "MOLECULAR SURGERY" FOR LUNG CANCER. Part 2

Research Institute of Clinical Oncology

Hormones. Paraneoplastic Syndromes (PNPS). In lung cancer the PNPS is mainly associated with hyperexpression of adrenocorticotrophic hormone (ACTH; Cushing syndrome), antidiuretic hormone (ADH; hyponatremia, low serum osmolality, high urine osmolality), parathyroid hormone (PTH; hypercalcemia, hypophosphatemia), serotonin (carcinoid syndrome) and chorionic hormone (CH; gynecomasty).

Adrenocorticotrophic hormone. ACTH ectopic secretion with further development of the Cushing syndrome is most common in lung cancer, particularly in its small cell histologic type [60]. The Cushing syndrome clinical manifestations are encountered in 0.4 to 2.0% of lung cancer (all types) patients. The rate of the Cushing syndrome clinical signs in SCLC reaches 5.5%. However, significantly elevated plasma and tumor ACTH contents in SCLC are observed more frequently than clinical manifestations of the Cushing syndrome. Some investigators believe the discrepancy to be due to ectopic production of inactive pro-ACTH by tumor cells.

Some investigators studied ACTH role as a tumor marker. Such studies of ACTH with respect to disease stage, time till response to treatment and survival were also performed in SCLC to discover no relationship between ACTH content and the above-mentioned parameters [61]. I.Lichter and N.Sirrett [62], L.Rees et al. [63] reported of a serial study of ACTH in lung cancer patients demonstrating the hormone correlation with disease clinical course.

While two other papers dealing with ACTH in bronchogenic lung cancer gave opposite results [64] with only 4 of 21 patients having elevated preoperative ACTH levels and presenting with two-fold reduction in the hormone content after radical surgery. As demonstrated in [61] ACTH levels were varying in spite of disease progression. Therefore the ACTH cannot be considered a specific and sensitive marker in lung cancer and can hardly be used as the lesion marker in its diagnosis.

F.Shepherd et al. [65] from Toronto conducted retrospective analysis of clinical and laboratory tests, and

АКТГ изменялись вариабельно, несмотря на прогрессирование заболевания. На основании вышеизложенного АКТГ не является специфическим и чувствительным маркером при раке легкого и, по-видимому, не может быть использован как маркер в его диагностике.

F. Shepherd и соавт. [65] из Торонто провели ретроспективный анализ клинических и лабораторных тестов, а также ответов на лечение больных МРЛ с синдромом Кушинга как следствие эктопической продукции гормона. С 1980 по 1990 г. под наблюдением было 545 больных МРЛ, только у 23 (4,5%) были выявлены синдром Кушинга и эктопическая продукция АКТГ (17 мужчин и 6 женщин). Следует отметить, что при первом обращении только у 13 пациентов выявлен этот синдром, а у остальных 10 — после рецидива болезни. При этом 20 из 23 больных имели распространенную стадию МРЛ во время диагностики синдрома. У 83% при обследовании выявлены общие отеки, у 61% — проксимальная миопатия. У всех были повышены уровни кортизола в плазме и моче, у 22 — был гипокалиемический алкалоз и у 13 — гипергликемия. Только у 1 пациента был нормальный уровень АКТГ. Ответ больных МРЛ с синдромом Кушинга (полный и частичный) на химиотерапию отмечен только в 46% случаев, срок выживаемости составил 3,57 мес. Только у 2 больных отмечены осложнения от лечения. По данным A. Calogero и соавт. [66], определение в плазме крови больных кортикотропин-рилизинг гормона, АКТГ и β -эндорфина не имеет значения в диагностике рака легкого.

Антидиуретический гормон. Паранеопластический синдром (ПНПС) неадекватной секреции АДГ при раке легкого, чаще МРЛ, может быть связан с эктопической продукцией АДГ опухолью или с другими опухольсвязанными механизмами, приводящими к усилению секреции гормона гипофизом. Следует отметить, что у больных НМРЛ отмечена гистологическая гетерогенность рака легкого и в 35,3% (у 24 из 68) наблюдений отмечена нейроэндокринная дифференцировка опухолевых клеток [67]. При МРЛ ПНПС выявляется в 4% наблюдений. При этом с помощью лабораторных тестов в 38% отмечается повышение в плазме крови иммунореактивного АДГ, в 14% выявляется гипонатриемия, гипоосмолярность сыворотки и гиперосмолярность мочи.

Достаточно представительный обзор литературных данных по ПНПС при раке легкого с неадекватной секрецией АДГ представлен A. von Rohr и соавт. [68] из Института онкологии и Университета Берна. Большинство исследователей убедительно утверждают, что лабораторные тесты, в частности уровни АДГ в плазме крови, могут служить опухолевым маркером этого синдрома.

Показано значительное увеличение АДГ в плазме крови больных раком легкого по сравнению с группой контроля [69]. При этом наиболее высокие уровни гормона отмечены в группе больных МРЛ > аденокарциноме > смешанноклеточном типе карциномы > ПРЛ. После удаления опухоли уровень АДГ снижался у всех больных до нормальных значений в срок от 1 нед до 3 мес. Автор полагает, что определение АДГ в плазме

response to treatment of SCLC patients having the Cushing syndrome as a result of the hormone ectopic production. The authors analysed 545 SCLC cases managed during 1980-1990 to discover the Cushing syndrome and ACTH ectopic production in 23 (4.5%, 17 males and 6 females) patients only. 13 of the patients had the syndrome at the first visit, while the remaining 10 patients presented it after disease recurrence. 20 of the 23 patients had advanced SCLC at syndrome diagnosis. 83% had general edema and 61% presented with proximal myopathy at examination. All the patients had elevated plasma and urine cortisol, 22 had hypokalemic alkalosis and 13 had hyperglycemia. Only 1 patient presented with normal ACTH level. Only 46% of the SCLC patients with the Cushing syndrome (partial or complete) responded to chemotherapy, survival time was 3.57 months. There were only 2 patients with hormone normalization following treatment. Many patients had treatment complications.

According to A. Calogero et al. [66] the presence of corticotropin-releasing hormone, ACTH and beta-endorphine has no significance in lung cancer diagnosis.

Antidiuretic Hormone. The paraneoplastic syndrome (PNPS) of inadequate ADH secretion in lung cancer (mainly SCLC) may be due to ADH ectopic production by the tumor or to other tumor-associated mechanisms leading to increased hormone secretion by the pituitary. Of note that NSCLC patients demonstrated lung cancer histologic heterogeneity and 35.3% (24/28) presented with neuroendocrine differentiation of tumor cells [67]. The PNPS is detected in 4% of SCLC cases. Laboratory tests also detect elevation in immunoreactive plasma ADH in 38% and hyponatremia, serum hypoosmolality and urine hyperosmolality in 14% of the cases.

A. von Rohr et al. [68] from the Oncology Institute of the Bern University made a rather representative review of literature on PNPS in lung cancer with inadequate ADH secretion. Most investigators are in favor of the laboratory tests, in particular plasma ADH levels, being tumor markers of the syndrome.

The plasma ADH was shown elevated in lung cancer patients as compared to control [69]. The hormone levels were the highest in SCLC adenocarcinoma mixed-cell carcinoma squamous-cell lung carcinoma. After tumor dissection ADH was decreasing in all cases up to normal levels within 1 to 3 months. The author believes that plasma ADH test in lung cancer patients may be of significance for diagnosis, evaluation of treatment efficacy and prognosis, as well for early detection of disease recurrence, especially in SCLC.

Parathyroid Hormone. Squamous-cell tumors of lungs, larynx, esophagus, oral cavity are accompanied by hypercalcemia in 10% of the cases. This may be due to increased production of PTH and PTH-like substances by the tumor. However, in 10% of lung cancer patients hypercalcemia is associated with bone metastases. The hypercalcemia mechanisms in lung cancer including bone metastasis may be associated both with expression of PTH and PTH-like substances and tumor

крови больных раком легкого может иметь значение в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе заболевания, а также при своевременном выявлении рецидива заболевания, особенно среди больных МРЛ.

Паратиреоидный гормон. Известно, что плоскоклеточные опухоли легкого, гортани, пищевода, полости рта сопровождаются гиперкальциемией в 10% наблюдений. И связано это, по всей вероятности, с усиленной продукцией клетками опухоли ПТГ и ПТГ-подобных субстанций. Однако следует отметить, что в 10% наблюдений у больных раком легкого гиперкальциемия ассоциируется с метастазами опухоли в кости. Механизмы развития гиперкальциемии при раке легкого, включая и метастатическое поражение костей, могут быть связаны с экспрессией не только ПТГ и ПТГ-подобных субстанций, но и продукцией опухолями простагландинов (ПГЕ₁, ПГЕ₂), остеокластактивирующего фактора, ТФР- α , 1,25-дигидроксивитамина Д, тироксина и других остеолитических факторов [60].

Н. Tanaka и соавт. [73] одними из первых в МРЛ идентифицировали ПТГ-подобный белок у 60-летнего больного с гиперкальциемией.

Y. Nishigaki и соавт. [70] обнаружили повышенные уровни С-терминали ПТГ в сыворотке крови и моче у больных раком легкого. Однако потенциальную роль этого маркера при раке легкого необходимо изучать.

R. Stuart-Harris и соавт. [71] из Австралии описали историю болезни пациентки с генерализованным МРЛ, сопровождавшимся гиперкальциемией и нормальным уровнем ПТГ в сыворотке крови. Однако в биоптате из опухоли авторы обнаружили ПТГ-подобный белок. И хотя гиперкальциемия редко выявляется при МРЛ, данный белок, вероятно, может быть ее причинным фактором.

Вместе с тем некоторые исследователи полагают, что в процессах индукции гиперкальциемии при раке легкого может иметь значение не только ПТГ-подобный белок, но и ИЛ-1, который обладает резорбционной активностью в кости [72].

Кальцитонин (КТ). В 16% наблюдений у больных раком легкого была отмечена гипокальциемия при метастазах опухоли в кости и связана она, вероятно, с продукцией КТ опухолевыми клетками, хотя достоверных доказательств этому предположению не получено. Кроме того, известно, что ряд опухолей обладает выраженной экспрессией КТ без клинических проявлений гипокальциемии. Так, повышенные уровни КТ выявлены в плазме крови у 48—64% больных МРЛ [74]. Повышенные уровни экскреции КТ в моче обнаружены у 75% больных раком легкого: 53% — эпидермоид, 45% — аденокарцинома, 20% — крупноклеточный рак легкого и 17% — МРЛ [75]. Когда исследователи использовали антисыворотку к определению в сыворотке и моче СООН-терминали и средней части молекулы КТ, более чем 90% больных раком легкого имели повышенные уровни гормона. Высокие уровни КТ не коррелируют с наличием метастазов в костях. В клинике КТ может быть использован как маркер ответа на терапию при ПНПС.

production of prostaglandines (PGE₁, PGE₂, osteoclast-activating factor, TGF- α , 1,25-dihydroxivitamin D, thyroxine and other osteolytic factors [60].

H.Tanaka et al. [73] identified the PTH-like protein in a 60-year old patient having squamous-cell lung cancer with hypercalcemia.

Y.Nishigaki et al. [70] discovered elevation in serum and urine PTH C-terminal in lung cancer patients. However, the potential role of this marker in lung cancer requires further study.

R.Stuart-Harris et al. [71] from Australia described a case with generalized SCLC accompanied by hypercalcemia and normal serum PTH. However, the PTH-like protein was detected in a tumor biopsy specimen. Although hypercalcemia is rare in SCLC, this protein may be its causative factor.

However, some investigators believe that both the PTH-like protein and IL-1 with bone resorption activity may contribute to hypercalcemia induction in lung cancer.

Calcitonin (CT). Hypocalcemia was detected in 16% of lung cancer patients with bone metastases and might be related to CT production by tumor cells, though no reliable evidence of this supposition was obtained. As known there are tumors with marked CT expression without any signs of hypocalcemia. Increased plasma CT levels are found in 48-64% of SCLC patients [74]. Urine CT elevation is discovered in 75% of patients with lung cancer: 53% of epidermoid, 45% of adenocarcinoma, 20% of large-cell lung carcinoma and 17% of SCLC cases [75]. Assays using antiserum to detect serum and urine COOH-terminal and mid segment of the CT molecule discovered elevated hormone levels in more than 90% of lung cancer patients. High CT content fails to correlate with bone metastasis. CT may be used in the clinical practice as a marker of response to therapy in PNPS.

To sum up this section it should be noted that the ACTH, ADH, PTH and CT may be used in lung cancer monitoring.

Immunoreactive Beta-CH. M.Yoshimura et al. [77] found slight elevation of immunoreactive human beta-CH (IR-beta-CH) in some patients with lung cancer. This marker is known to contain at least 3 different molecules, such as intact CH, free beta-CH and a beta-CH fragment in organic fluids. The authors performed enzyme immunoassays to analyze all three beta-CH molecules in sera and urine from 99 lung cancer patients and evaluated their clinical significance as a tumor marker. About half of the lung cancer patients had positive urine IR-beta-CH values while elevated serum marker levels were detected in 12 patients only. At a cut-off 0.2 ng/mg creatinine (in healthy individuals) about half (48.5%, 48/99) of the lung cancer patients demonstrated positive hormone values. The IR-beta-CH fragment accounted for most of the marker elevation. The rate of the marker detection increased with disease stage: 35.7% (15/42) in stage I, 35.7% (5/14) in stage II, 62.5% (20/32) in stage III and 72.4% (8/11) in stage IV disease. A more frequent detection of CEA and SCCA in the same pa-

Подводя итоги этого раздела обзора, следует указать, что АКТГ, АДГ, ПТГ и КТ могут быть использованы в мониторинге рака легкого.

Иммунореактивный β -ХГ. М. Yoshimura и соавт. [77] обнаружили у некоторых больных раком легкого повышенные в сыворотке крови уровни иммунореактивного β -ХГ человека (ИР- β -ХГ). Известно, что этот маркер состоит по крайней мере из различных молекул: интактный ХГ, свободный β -ХГ и фрагмент β -ХГ в жидкостях организма. В настоящем исследовании авторы с помощью иммуноферментных методов проанализировали все три молекулы ИР- β -ХГ в сыворотке и моче 99 больных раком легкого и оценили их клиническую пользу как опухолевого маркера. Почти половина больных раком легкого имела положительные значения ИР- β -ХГ в моче и только 12 пациентов имела повышенные уровни маркера в сыворотке крови. На основании cut-off, равном 0,2 нг/мг креатинина (у здоровых лиц), у больных раком легкого маркер был положительным в моче почти у половины обследованных (48,5%, у 48 из 99). Большая часть повышенного в моче маркера была идентифицирована как фрагмент ИР- β -ХГ. Частота выявления маркера повышалась с увеличением стадии болезни: I стадия — 35,7% (у 15 из 42); II стадия — 35,7% (у 5 из 14); III стадия — 62,5% (у 20 из 32) и IV стадия — 72,4% (у 8 из 11). Одновременно также отмечалось более частое выявление РЭА и АПК, которые определялись одновременно у тех же пациентов. Не обнаружено различий в частоте выявления маркера в аденокарциноме (49,2%) и ПРЛ (45,2%). Иммуногистохимическое исследование выявило маркер в опухоли у 5 из 12 пациентов с повышенным уровнем ИР- β -ХГ. Следует указать, что у большинства этих пациентов было обнаружено повышение в сыворотке крови уровня свободного β -ХГ (выше 0,5 нг/мл) и/или в моче β -фрагмента (выше 1 нг/мг креатинина). Исследования в этом направлении требуют продолжения.

К. Кауано и соавт. [78] описали случай 56-летнего мужчины с низкодифференцированной аденокарциномой легкого, которая усиленно секретировала ХГ (22,7 нг/мл при норме меньше 1,46 нг/мл). После удаления опухоли (лобэктомия) уровень гормона снизился до нормы. Иммуногистохимическое исследование подтвердило специфическое связывание антител с ХГ в опухоли.

С. Metz и соавт. [79] описали больного крупноклеточной карциномой легкого, продуцирующей ХГ и сопровождавшейся гинекомастией и атрофией тестикул.

Мочевой гонадотропинный пептид (МГП) также известен как β -ядерный фрагмент (катаболит β -субъединицы) ХГ человека и экскретируется в мочу. При изучении экспрессии МГП у больных нехорионическим раком при сравнении с экспрессией в сыворотке крови с другими опухолевыми маркерами (РЭА, СА 19-9) у мужчин и женщин, больных раком легкого, выявлена его сверхэкспрессия (при cut-off — 2,2 и 5,0 фмолей/мг креатинина) в 68% наблюдений (25 пациентов) [76]. Кроме того, было отмечено, что МГП более чувст-

тентов was observed in parallel with this marker. There were no differences in the marker rate between adenocarcinoma (49.2%) and squamous-cell lung carcinoma (45.2%). Immunohistochemical assay discovered the marker in tumors of 5/12 patients with elevated IR-beta-CH levels. Most of these patients also presented with increased (0.5 ng/ml) serum free beta-CH and/or urine beta-fragment (1 ng/mg creatinine). Further study of this marker is required.

K.Kayano et al. [78] reported a case of a 56-year old male with poorly differentiated lung carcinoma that demonstrated increased CH production (22.7 ng/ml, the normal content being less than 1.46 ng/ml). After dissection of the tumor (lobectomy) the hormone content reduced to the normal level. Immunohistochemical assay confirmed the specific binding of antibodies to CH in the tumor.

C.Metz et al. [79] reported of a patient with CH-producing large-cell lung carcinoma accompanied by gynecomasty and testicular atrophy.

Urine Gonadotropin Peptide (UGP) is also known as a beta-nuclear fragment (beta-unit catabolite) of human CH that is excreted to urine. Study of UGP expression in non-chorionic cancer patients as compared with other serum markers (CEA, CA 19-9) in males and females with lung cancer discovered hyperexpression of the markers in 68% (25) of the cases at a cut-off 2.2 and 5.0 fmol/mg creatinine [76]. The UGP was shown to be a more sensitive indicator in disease progression. The authors consider the UGP a useful non-invasive marker for monitoring of non-chorionic lung cancers.

Human Chorionic Hormone Alpha (CH-alpha). P.Zatloukal et al. [80] do not think that study of CH alpha-unit in sera from bronchogenic lung cancer patients can confirm disease malignancy as its levels were elevated at equal frequency in cancer (4.4%) and non-cancer lung lesions (4.1%).

Prolactin. There are but few reports of hyperprolactinemia associated with galactorrhea in SCLC [81].

Progastrin-Releasing Peptide (Pro-GRP). Of note is a study performed by K.Yamaguchi et al. [82] from the National Cancer Institute (Japan) who demonstrated in 478 lung cancer patients that Pro-GRP might be a useful marker in SCLC diagnosis and monitoring. Elevated serum marker was discovered in the lung cancer patients already at early disease stages. Besides, there was a marked correlation of the Pro-GRP levels and the SCLC patients' response to treatment.

Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH). H.Nomori et al. [83] from Japan described a case with lung cancer accompanied by hypertrophic arthropathy. The patient (a 49-year old male) presented with elevated serum GH and GHRH levels. Immunohistochemical assay of a tumor specimen found GHRH only.

Hormone Receptors. C.Canver et al. [84] believe that antiestrogen therapy may be given to some NSCLC patients. This conclusion was made on discovery of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in 97% of females and 75% of males with NSCLC. The authors

вительный индикатор при прогрессировании болезни. Авторы полагают, что определение МГП при раке легкого является полезным неинвазивным маркером мониторинга нехорионических опухолей легкого.

Хорионический гормон человека- α (ХГ- α). По мнению Р. Zatloukal и соавт. [80], исследование α -субъединицы ХГ в сыворотке крови больных при бронхогенном раке не позволяет уточнить злокачественный характер процесса, так как ее уровни были повышены с одинаковой частотой при раке (4,4%) и нераковых заболеваниях легких (4,1%).

Пролактин. В литературе описаны только единичные наблюдения гиперпролактинемии у больных МРЛ, ассоциированной с галактореей [81].

Прогастрин-рилизинг пептид (Про-ГРП). Заслуживает внимания работа исследователей из Национального института рака (Япония). К. Yamaguchi и соавт. [82], которые по предварительным данным показали на 478 больных раком легкого, что Про-ГРП может быть полезным маркером в диагностике и мониторинге МРЛ. Повышенный уровень маркера в сыворотке выявлен у больных МРЛ даже на ранних стадиях заболевания. Кроме того, высокая корреляционная связь отмечена между уровнем Про-ГРП и ответом на лечение у больных МРЛ.

Рилизинг гормон-гормона роста (РГ-ГР). Н. Nomori и соавт. [83] из Японии описали больного, у которого был рак легкого, сопровождавшийся гипертрофической артропатией. В сыворотке больного (мужчина 49 лет) выявлены повышенные уровни ГР и РГ-ГР. При иммуногистохимическом исследовании в опухоли выявлен только РГ-ГР.

Рецепторы гормонов. По мнению С. Canver и соавт. [84], некоторым больным НМРЛ можно проводить терапию антиэстрогенами. Это заключение исследователи сделали на основании иммуногистохимического выявления рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) в НМРЛ: в 97% у женщин и в 75% у мужчин. Авторы не обнаружили корреляционной зависимости между рецепторным статусом опухоли и ее гистологическим типом, клиническими характеристиками и прогнозом НМРЛ. При этом в нормальной ткани легкого у этих пациентов РЭ и РП не выявлялись.

Наиболее часто в НМРЛ выявлялись рецепторы глюкокортикоидов (РГ) (65%) по сравнению с РП (22%) и РЭ (16%) [85]. Рецепторы андрогенов не выявлялись ни в одной из 30 обследованных опухолей. Процент обнаружения РГ был выше в опухолях с менее распространенным процессом (T1-3N0M-083 = 8%; T1-3N1-2M0 — 50 = 12%), при этом только 55% (11 из 20) РГ⁺-опухолей имеют РГ, способные к активации и взаимодействию с ДНК-целлюлозой. Они составляют приблизительно 1/3 исследованных новообразований и могут оказаться чувствительными к лечению глюкокортикоидами. Несмотря на то что эндокринная терапия рака легкого не нашла до настоящего времени применения в клинике, это заболевание характеризуется значительными изменениями гормонального статуса больных [86]. Кроме того, установлено, что стероидные гормоны, в

failed to discover relationship between tumor receptor status and tumor histology, NSCLC clinical characteristics and prognosis. There were no ER or PR in normal lung tissue from these patients.

Glucocorticosteroid Receptors (GR) (65%) were found most frequently in NSCLC as compared to PR (22%) and ER (16%) [85]. No androgen receptors were found in any of the 30 tumors studied. GR detection rate was higher in tumors with lesser disease advance (T1-3N0M0 83-8%; T1-3N1-2M0 50-12%), and only 55% (11/20) of the GR⁺ tumors had GR able to activate and react with DNA cellulose. These tumors were about 1/3 of the neoplasms tested and might be responsive to glucocorticoid therapy. Notwithstanding the fact that endocrine therapy is not widely used in lung cancer, this lesion is characterized by a significant shift in patients' hormonal status [86]. Steroid hormones, especially estrogens and glucocorticoids, were found to regulate lung tissue differentiation [87].

German investigators presented original experimental study of dexamethasone inhibiting effect on growth of 19 cell lines (6 SCLC, 13 NSCLC) [88]. Although all cell lines studied contained GR, dexamethasone inhibited only those with GR concentration not less than 164 fmol/mg protein. GR levels in the NSCLC cell lines were higher (37-638 fmol/mg cytosol protein) than in SCLC. These findings suggest that glucocorticoids may inhibit progression of some NSCLC types.

N. Poulakis et al. [89] demonstrated that mean concentration of soluble IL-2 receptor (IL-2R) in sera from 92 lung cancer patients was significantly greater than in the control, especially in SCLC. There were no statistically significant differences in beta-CH, AFP, SP1 and beta2-microglobulin between the patients and control. The IL-2R and CEA are considered useful markers in lung cancer monitoring that might confirm tumor histology and therefore were related to disease treatment and prognosis.

A study of soluble IL-2 receptors (IL-2R) and NSE in sera from 24 SCLC and 255 NSCLC patients discovered higher IL-2R and NSE levels in the SCLC patients' sera (2103 ± 315 IU/ml and 44.5 ± 7.3 ng/ml, respectively) as compared to the NSCLC group (1078 ± 104.5 IU/ml and 3.64 ± 0.8 ng/ml) and the control (561 ± 44.6 IU/ml and 1.7 ± 0.3 ng/ml) [90]. In 83.3% (IL-2R) and 87.5% (NSE) of the SCLC patients the markers' levels were higher than the cut-off (900 IU/ml and 12 ng/ml, respectively). In the NSCLC group IL-2R levels were above the cut-off in 52% and NSE elevation was observed in 8% of the cases. The authors emphasized considerable sensitivity of IL-2R in lung cancer (in particular SCLC) monitoring and confirmed findings of other authors of NSE as a differential diagnosis marker for the two types of lung cancer.

Y. Matsumori et al. [91] (Kobe University School of Medicine, Japan) discovered cholecystokinin-B/gastrin receptor in all 11 bioptic specimens of SCLC in contrast to 13 specimens of squamous-cell lung cancer and 21 specimens of lung adenocarcinoma. The investigators

особенности эстрогены и глюкокортикоиды, регулируют процесс дифференцировки легочной ткани [87].

Исследователями из Германии представлены оригинальные экспериментальные исследования ингибирующего влияния дексаметазона на рост 19 линий клеток (6 — МРЛ и 13 — НМРЛ) [88]. Несмотря на то что все обследованные линии клеток содержали РГ, ингибирующий эффект дексаметазона выявлен в основном среди тех, которые содержали РГ в концентрации ≥ 164 фмолей/мг белка. При этом уровень РГ был значительно выше в клетках линий НМРЛ (37—638 фмолей/мг цитозольного белка), чем МРЛ. Представленные результаты указывают на то, что глюкокортикоиды могут ингибировать прогрессию некоторых вариантов НМРЛ.

В работе N. Poulakis и соавт. [89] показано, что среднее значение растворимого рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2Р) в сыворотке 92 больных раком легкого было достоверно выше, чем в контроле, особенно среди пациентов с МРЛ. Никаких значимых различий между больными и контролем не выявлено для β -ХГ, АФП, SP1 и β_2 -микроглобулина. Полагают, что ИЛ-2Р и РЭА могут быть полезными маркерами в мониторинге рака легкого и позволяют уточнить гистологический подтип опухоли, а следовательно, имеют отношение к лечению и прогнозу заболевания.

При изучении растворимых рецепторов к ИЛ-2 (ИЛ-2Р) и активности НСЕ в сыворотке крови 24 больных МРЛ и 255 пациентов с НМРЛ, выявлены более высокие уровни ИЛ-2Р и НСЕ в сыворотке больных МРЛ (2103 ± 315 МЕ/мл и $44,5 \pm 7,3$ нг/мл соответственно) по сравнению с группой НМРЛ ($1078 \pm 104,5$ МЕ/мл и $3,64 \pm 0,8$ нг/мл) и контролем ($561 \pm 44,6$ МЕ/мл и $1,7 \pm 0,3$ нг/мл) [90]. При этом в группе больных МРЛ в 83,3% (ИЛ-2Р) и 87,5% случаев (НСЕ) уровни двух маркеров были выше cut-off (900 МЕ/мл и 12 нг/мл соответственно). При НМРЛ уровни ИЛ-2Р выше нормы выявлены в 52%, а НСЕ — только в 8% случаев. Авторы указывают на значительную чувствительность ИЛ-2Р в мониторинге рака легкого и, в частности, МРЛ, а также подтверждают данные других исследователей о НСЕ как маркере дифференциальной диагностики двух субтипов рака легкого.

Y. Matsumori и соавт. [91] (Kobe University School of Medicine, Япония) выявили холецистокинин — В/гастрин-рецептор во всех 11 биоптатах из МРЛ в отличие от ПРЛ (13 наблюдений) и аденокарциномы легкого (21 больной), среди которых этот рецептор выявлен только в 1 наблюдении. Исследователи полагают, что рецептор холецистокинина-В/гастрина может служить маркером для последующей терапии больных РЛ.

Новые маркеры. В иммунохимических исследованиях было показано, что Fuc GM1 выявляется в 75—90% опухолей при МРЛ [92]. Авторы продемонстрировали ранее, что клетки МРЛ могут терять как *in vivo*, так и *in vitro* этот ганглиозид, и что антиген может быть определен в сыворотке крови больных МРЛ иммунохимическим методом. В настоящем исследова-

ние believe the cholecystokinin-B/gastrin receptor to be a useful marker in monitoring of lung cancer patients receiving therapeutic treatment.

New Markers. Immunochemical assay discovered Fuc GM1 in 75-90% of SCLC [92]. The authors demonstrated previously that SCLC cell may release this ganglioside both *in vivo* and *in vitro* and the antigen might be detected by immunochemical assay in sera from SCLC patients. In the last study the authors analyzed the marker in sera from 112 SCLC, 21 NSCLC patients, 20 healthy individuals and from 4 patients with unknown cancer type. 50% of the sera from SCLC patients were positive for Fuc GM1 though the marker concentrations varied from 7 to 3,000 ng/ml. Elevated marker concentrations were found in 12 of the 21 NSCLC patients. The Fuc GM1 contents correlated with tumor size and metastasis presence. The Fuc GM1 levels were higher in most cases with liver and bone marrow metastases as compared with those having liver metastases alone. This suggests that the Fuc GM1 antigen acts as a target for antibody-dependent cellular cytotoxicity which may be useful in development of immunotherapy for SCLC.

M. Margolis et al. [93] (USA) carried out a prospective study of three new markers of monoclonal antibodies (5E8, 5C7 and 1F10) in comparison with well-known serum markers CEA and SCCA in 45 patients with newly diagnosed SCLC and in a control group (38 patients with chronic benign lung lesions). The 5E8+5C7+1F10 were shown to demonstrate considerably higher sensitivity and accuracy than the SCCA and CEA. As taken alone the 5E8 was more specific, 5C7 was more sensitive while 5C7 and 1F10 demonstrated higher accuracy, though the difference with CEA was not significant. The marker combination adds but little to the diagnosis. Thus, the 5E8, 5C7 and 1F10 were of small diagnostic value as compared to CEA and SCCA in SCLC.

Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) is a tumor-associated antigen present on SCLC cell surface. Danish investigators (Danish Cancer Society Department of Tumor Cell Biology) studied the NCAM as an SCLC marker [92]. Immunohistochemical assay (using polyclonal antibodies to detect all three NCAM isoforms) discovered the NCAM in 78% (96) of SCLC cases and only in 25% of patients with other cancers (16 NSCLC, 4 other cancer types, 16 normal volunteers). The authors failed to find difference in NCAM concentration between patients with local and generalized SCLC as well as in Fuc GM1 activity. NCAM expression failed to correlate with age, sex, blood group, metastasis site or patients' survival.

G. Jaques et al. [97] conducted 2 prospective multicentric studies of NCAM and NSE in 221 SCLC patients. 51% (113/221) of the patients presented with NCAM levels higher than 20 U/ml and 34% (75/221) had NSE contents greater than 25 ng/ml. Contents of both markers were different in patients with local and generalized disease. The patients with pathological NCAM and NSE concentrations had a poorer survival.

нии представлены убедительные данные по исследованию маркера в сыворотке 112 больных МРЛ, 21 — НМРЛ, 20 — здоровых лиц, у 4 форма рака неизвестна. 50% образцов сыворотки крови больных МРЛ были позитивны на Fuc GM1, но концентрации его широко варьировали — 7—3000 нг/мл. У 12 из 21 больного НМРЛ уровни маркера были значительно увеличены. Уровни Fuc GM1 коррелировали с размером опухоли и наличием метастазов. Уровни Fuc GM1 были выше и у большинства больных с метастазами в печень и костный мозг, чем только в печень. Следует думать, что антиген Fuc GM1 действует как мишень для антигелазинимой клеточной цитотоксичности и это может быть перспективным для развития иммунотерапии МРЛ.

М. Margolis и соавт. [93] (США) провели проспективное исследование трех новых маркеров моноклональных антител (5E8, 5C7 и 1F10) с хорошо изученным сывороточным маркером РЭА и АПК у 45 больных с впервые выявленным НМРЛ и в контрольной группе (38 больных хроническими незлокачественными заболеваниями легких). Обнаружено, что 5E8 + 5C7 + 1F10 значительно превышают АПК и РЭА в определении чувствительности и повышают точность метода при комбинации маркеров. Среди единичных маркеров 5E8 был более специфичным, 5C7 — более чувствительным, а 5C7 и 1F10 более точными, но отличия от самого РЭА не были значительными. Комбинация маркеров мало дополняет диагностические возможности. Следовательно, 5E8, 5C7 и 1F10 предварительно продемонстрировали скромное диагностическое значение по сравнению с РЭА и АПК при НМРЛ.

Молекула **невральной клеточной адгезии (МНКА)** — опухольсвязанный антиген, который распределяется на поверхности клеток МРЛ. Исследователи из Дании (Danish Cancer Society Departement of Tumor Cell Biology) изучали МНКА как маркер МРЛ [92, 95]. Иммуногистохимический анализ (с помощью поликлональных антител для выявления всех трех изоформ МНКА) выявил МНКА в 78% (96 пациентов) МРЛ и только у 25% больных с другими формами рака (16 — НМРЛ, 4 — другие формы рака, 16 — здоровые лица). Исследователи не выявили различий в концентрациях МНКА между больными МРЛ с локализованной и генерализованной формами заболевания, а также активностью Fuc GM1. Экспрессия МНКА не коррелировала с возрастом, полом, группой крови, локализацией метастазов, выживаемостью.

G. Jaques и соавт. [97] провели 2 проспективных многоцентровых исследования МНКА и НСЕ у 221 больного МРЛ. Показано, что в 51% (у 113 из 221) всех больных уровни МНКА были выше 20 Е/мл, а НСЕ — у 34% (у 75 из 221) — выше 25 нг/мл. Уровни обоих маркеров различались в сыворотке крови больных с локализованной и генерализованной стадиями заболевания. Больные с патологическими значениями НСЕ и МНКА имели низкий показатель выживаемости. Отмечена также положительная корреляционная зави-

There was a positive correlation between the markers ($n=221$, $r=0.60$). The test requires further clinical study.

Investigators from the UK used enzyme immunoassay and two antibodies NCC-LU-246 and NCC-LU-243 reactive with different NCAM epitopes to study NCAM content [98]. NCAM levels were found to be higher in advanced (35 patients) than in local (19) disease, as well as in 61% of the patients with disease recurrence and tumor bone marrow invasion. Disease advance alone can hardly account for this difference. NSE levels were also shown to correlate with NCAM activity. The antigen is supposed to be useful as a target for micrometastasis testing in lung cancer patients.

Cancer Procoagulant (CP). Interim findings of CP antigen specificity to tumor tissue demonstrated its potential role in early cancer diagnosis. D.Kozwicz et al. [99] (University of Colorado Health Center) used ELISA to measure CP concentration in 817 sera from 573 cancer patients, 106 patients with benign tumors and 139 normal volunteers. The marker sensitivity was 80% in the cancer patients, 80-85% in SCLC. In some cancer types (ovarian, colonic carcinoma) CP was detected in 100% of stage I-II disease.

Urine Pseudouridine. The urine pseudouridine is a tRNA decay product. Investigators from Taiwan J.Lu et al. [100] studied urine pseudouridine by high pressure liquid chromatography in 33 SCLC and 18 NSCLC patients, 18 cases with benign lung lesions and 16 normal volunteers. Mean urine pseudouridine contents in the above-mentioned groups were 22.7 ± 11.8 , 15.6 ± 6.0 , 13.4 ± 3.6 , 12.1 ± 3.2 nmol/mmol creatinine (mean $\pm$ SD), the values in the SCLC patients were significantly higher than in the remaining two patient groups and in the control. Urine pseudouridine levels were above 18.5 nmol/mmol creatinine in 54.5% of the SCLC patients including 11/17 (64.7%) patients with advanced disease, 7/16 (43.8%) with local disease and in 27.8% of the NSCLC patients. Changes in urine pseudouridine secretion were studied in 12 patients to demonstrate correlation of the marker levels with response to treatment. Although pseudouridine is not a specific SCLC marker its content may be used to evaluate patients' clinical status and treatment efficacy.

Mucin-like Glycoprotein KL-6 is an antigen associated with lung adenocarcinoma that is also thought to be indicative of disease activity in interstitial pneumonitis. KL-6 has heterogeneous antigenic determinants and consists of many heterogeneous molecules. H.Hamada et al. [101] used a new monoclonal antibody EH-123 binding with asialosaccharide chains and KL-6 to detect elevated CAM-123-6 levels in 59% (22/37) adenocarcinoma patients as compared with normal values. The elevation correlated with disease progression. The marker content was not increased in cases with benign lung lesions, other histological types of lung tumors, gastric, colonic and breast cancers. CAM-123-6 demonstrated higher specificity in lung adenocarcinoma than CEA, though both markers showed equal sensitivity. The marker may be subject to further more profound study.

симость между этими маркерами ($n = 221$; $r = 0,60$). Тест требует дальнейших клинических исследований.

Исследователи из Великобритании также изучали уровень МНКА с использованием иммуноферментного метода определения и двух антител — NCC-LU-246 и NCC-LU-243, которые реагируют с различными эпитопами молекулы МНКА [98]. Уровни МНКА были выше при распространенной стадии заболевания (35 пациентов), чем при локализованной (19) и у 61% больных с рецидивом болезни, а также при инфильтрации опухоли в костный мозг. Это отличие не может быть объяснено только распространенностью болезни. Показано также, что уровни НСЕ коррелировали с активностью МНКА. Полагают, что этот антиген может использоваться как мишень для терапии микрометастазов рака легкого.

Раковый прокоагулянт (РП). Предварительные данные об антигенной специфичности к опухолевой ткани РП показали его возможную роль в ранней диагностике рака. D. Kozwicz и соавт. [99] (University of Colorado Health Sciences Center) методом ELISA определяли концентрации РП в 817 образцах сыворотки крови: 573 — рак, 106 — доброкачественные опухоли, 139 — нормальная ткань. Чувствительность маркера у больных раком — 80%, для больных МРЛ — 80–85%. В некоторых группах больных (рак яичников, толстой кишки) РП в I–II стадии выявлен в 100% случаев.

Псевдоуридин в моче. Известно, что псевдоуридин мочи является изначально продуктом распада tRNA. Исследователи из Тайваня J. Lu и соавт. [100] представили результаты по определению псевдоуридина мочи методом жидкостной хроматографии высокого давления у 33 больных с МРЛ, 18 — НМРЛ, 18 — доброкачественными заболеваниями легких, 16 здоровых лиц [100]. Средние уровни псевдоуридина в моче выше указанных групп составили: 22,711,8, 15,66,0, 13,43,6, 12,13,2 нмоль/ммоль креатинина (mean $\pm$ SD) и были достоверно выше у больных МРЛ в сравнении с остальными двумя группами и в контроле. У 54,5% больных МРЛ уровни псевдоуридина в моче были выше 18,5 нмоль/ммоль креатинина, включая 11 (64,7%) из 17 пациентов с распространенной стадией болезни, 7 (43,8%) из 16 с локализованной стадией и в 27,8% — при НМРЛ. У 12 больных, наблюдавшихся в динамике, отмечены изменения в секреции псевдоуридина в моче, которые коррелировали с ответом на лечение. Хотя псевдоуридин не является специфическим маркером МРЛ, его уровни могут быть использованы в оценке клинического статуса больных, в том числе и в оценке эффективности лечения.

Муциноподобный гликопротеин KL-6 является антигеном, ассоциированным с аденокарциномой легкого, и также считается индикатором активности болезни при интерстициальных пневмонитах. KL-6 имеет гетерогенные антигенные детерминанты и состоит из множества гетерогенных молекул. Используя новые моноклональные антитела EH-123, связывающиеся с асиналосахаридной цепью и KL-6, H. Namada и соавт. [101] провели исследование и обнаружили у 59% (у 22

Thrombospondin. G. Tuszyński et al. [102] (USA) reported discovery of elevated levels of thrombospondin, i.e. a cell adhesion and platelet aggregation stimulating glycoprotein, in 88% (15/17) sera from lung cancer patients. The authors supposed this agent to be related to lung cancer metastasis.

Osteopontin. Osteopontin, a phosphoprotein related to transformation processes, is shown to be associated with lung cancer advance (25 cases), and its elevated expression (as compared to normal lung tissue) was discovered in 60% of the tumors [103]. However, further study is required to verify this finding.

Carbohydrate Antigen 125 (CA-125) is a well-known tumor-associated surface antigen with a molecular weight 500,000 was derived from a human ovarian carcinoma cell line. The marker is expressed in solid tumors, particularly in ovarian cancer. There is a correlation of CA-125 and CEA levels with disease stage, histology, duration of history of smoking, metastasis site [104]. CA-125 concentrations were smaller in stages I–III (mean 15 IU/ml, series 6 3100 IU/ml) than in stages II and IV (88 IU/ml, series 0.4 10,000 IU/ml). There was no statistically significant correlation between CA-125 and CEA content and tumor type, duration of history of smoking. The CA-125 is thought to be a good marker for lung cancer diagnosis and prognosis.

Carbohydrate Antigen 242 (CA-242). J. Pujol et al. [105] studied the poorly known CA-242 in 102 cases with NSCLC (sensitivity 28.5%, specificity 95.6%). CA-242 levels were much lower in sera from SCLC patients as compared with NSCLC, and higher in generalized (15.3 U/ml) than in local (7.9 U/ml) disease. Mean CA-242 content was higher (16.8 U/ml) in non-responders as compared to responders (9.5 U/ml) to treatment. Multifactorial analysis demonstrated the marker levels not to be related to survival. However, patients with irresectable NSCLC and high CA-242 content (20 U/ml) had a shorter survival.

Lipid-Bound Sialic Acids. The test is highly sensitive (80–90%) in lung cancer. P. Patel et al. [106] studied total sialic acids (TSA), lipid-bound sialic acids (LBSA) and CEA in 192 untreated lung cancer patients and in 80 control individuals (44 smokers, 36 non-smokers). Levels of all the three markers were significantly higher in the lung cancer patients than in the control. The smokers presented with higher LBSA and CEA levels than the non-smokers. TSA and LBSA appeared more sensitive in lung cancer diagnosis than CEA. The marker levels were higher in responders than non-responders to treatment. It is supposed that TSA and LBSA may be used together with CEA as routine lung cancer markers.

Elevated sialic acid concentration was detected in 89% of lung cancer patients [107]. However, due to its low specificity the marker may be used in monitoring of the disease only.

Conclusion. Most investigators believe non-invasive methods, in particular study of serum markers, to play a significant role in cancer diagnosis. Many markers are of a limited value in the diagnosis though contribute

из 37) больных аденокарциномой более высокие уровни САМ-123-6, чем в норме. При этом они повышались при прогрессировании стадии заболевания. Повышение уровня маркера не наблюдалось при доброкачественных заболеваниях легких, других гистологических типах опухолей легкого, раке желудка, толстой кишки и молочной железы. САМ-123-6 был более специфичным при аденокарциноме легкого, чем РЭА, но чувствительность обоих маркеров была одинаковой. Этот маркер может быть кандидатом для дальнейших более глубоких исследований.

Тромбоспондин. G. Tuszyński и соавт. [102] (США) представили предварительные данные о том, что в сыворотке крови 88% больных раком легкого (у 15 из 17) значительно повышен уровень тромбоспондина — гликопротеина, стимулирующего клеточную адгезию и агрегацию тромбоцитов. Авторы полагают, что данный показатель может иметь значение в метастазировании рака легкого.

Остеопонтин. Доказано, что остеопонтин — фосфопротеин, связанный с процессами трансформации, ассоциируется с развитием рака легкого (25 наблюдений), а его повышенная экспрессия (по сравнению с нормальной тканью легкого) выявлена в 60% опухолей [103]. Однако необходимы дальнейшие исследования этого маркера в клинике.

Карбогидратный антиген 125 (CA-125) — известный опухолюассоциированный поверхностный антиген с мол. массой 500 000, получен из клеточной линии рака яичников человека. Маркер экспрессируется при солидных опухолях и, в частности, при раке яичников. Выявлена корреляционная зависимость уровней СА-125 и РЭА со стадией, гистологическим вариантом опухоли, длительностью анамнеза курения, локализацией метастазов [104]. Концентрация СА-125 была ниже при I—IIa стадиях (среднее значение 15 МЕ/мл, ряд 6—3100 МЕ/мл), чем при III—IV стадиях (88 МЕ/мл, ряд 0,4—10 000 МЕ/мл). Не обнаружено значимой связи между уровнями СА-125 и РЭА и видом опухоли, длительностью анамнеза курения. Полагают, что СА-125 — хороший маркер в диагностике рака легкого и прогнозе заболевания.

Карбогидратный антиген 242 (CA-242). J. Pujol и соавт. [105] изучили малоизвестный СА-242 у 102 больных НМРЛ (чувствительность и специфичность составила 28,5 и 95,6% соответственно). Уровни СА-242 были значительно ниже в сыворотке крови больных МРЛ по сравнению с НМРЛ и выше — при генерализованной стадии болезни (15,3 Е/мл), чем локализованной (7,9 Е/мл). Средние уровни СА-242 были выше в группе больных, которые не отвечали на лечение (16,8 Е/мл) по сравнению с ответившими (9,5 Е/мл). Многофакторный анализ показал, что уровни маркера не были связаны с показателями выживаемости. Однако больные с нерезектабельным НМРЛ и высоким уровнем СА-242 (выше 20 Е/мл) имели более короткий показатель выживаемости.

Липидно-связанные сиаловые кислоты. Тест высокочувствителен (80—90%) при раке легкого. P. Patel

significantly to disease monitoring, development of new treatment modalities (antigen-conjugate therapy) and disease prognosis [96,108].

The following markers were shown to be of much value in NSCLC: Cyfra 21-1, CEA, TPA, SCCA, ferritin, CA 19-9, CA 50, CA-242, H-K-N-ras mutations and p53 mutations; in SCLC: NSE, nBN/GPP, CC-BB, NCAM, IL-2R, IGF-1, transferrin, ANP, mAb (cluster 5), Le-y and c-N-L-myc mutation.

Some of the above-mentioned markers may be useful as a supplement in monitoring of therapy for previously detected responsive or non-responsive tumors to correct rapidly treatment modality or schedule if required. Study of these markers will contribute to better understanding of lung cancer biological characteristics. The new findings will open new prospects in therapy strategies and secondary prophylaxis of lung cancer.

Thus, adequate utilization of tumor markers may be of use for the patient and may reduce treatment cost; while unreasonable use of the markers may increase considerably treatment cost and cause great psychological damage to the patient; incorrect evaluation of tumor marker tests may lead to erroneous medical decisions.

и соавт. [106] изучали общие сиаловые кислоты (ОСК), липидно-связанные сиаловые кислоты (ЛССК) и РЭА у 192 нелеченых больных раком легкого и у 80 лиц в контроле (44 — некурящих, 36 — курящих). Отмечено, что уровни всех 3 маркеров были достоверно выше у больных раком легкого, чем в контроле. У курящих больных уровни ЛССК и РЭА были выше, чем у некурящих. В диагностике рака уровни ОСК и ЛССК более чувствительны, чем РЭА. Уровни маркеров были выше у больных, ответивших на лечение, чем у не ответивших. Полагают, что наряду с РЭА ОСК и ЛССК могут быть использованы в клинике как рутинные маркеры при раке легкого.

Обнаружено повышение сиаловой кислоты в 89% наблюдений больных раком легкого [107]. Однако ввиду ее низкой специфичности данный маркер может быть использован только в мониторинге заболевания.

Закключение. Большинство исследователей указывают на роль неинвазивных методов диагностики рака легкого, в частности уровня маркеров в сыворотке крови. В диагностике рака легкого многие маркеры имеют ограниченное использование, но в мониторинге и разработке новых методов лечения (антигенконъюгированной терапии), а также в прогнозе они получили широкое внедрение [94, 96, 108].

Убедительно доказано, что очень важными при НМРЛ следует считать следующие опухолевые маркеры: Cyfra 21-1, CEA, TPA, АПК, ферритин, CA 19-9, CA-50, CA-242, H-K-N-ras мутации и p53 мутации, при МРЛ: НСЕ, BN/GRP, CC-BB, NCAM, IL-2R, IGF-1, трансферрин, ANP, mAb (cluster 5), Le-y и c-N-L-myc мутация.

Некоторые из описанных выше маркеров могут быть полезны как дополнение в мониторинге терапии, включая ранее выявленные, нечувствительные или чувствительные к проводимому лечению опухоли с целью быстрого изменения вида терапии или ее режима. Исследование этих маркеров может иметь значение для лучшего понимания биологических характеристик рака легкого. Информация, полученная от этих исследований, открывает новые перспективы в стратегии терапии этих больных, а также вторичной профилактике рака легкого.

Таким образом, адекватное использование опухолевых маркеров может принести пользу больному и даже уменьшить стоимость лечения; некритическое использование опухолевых маркеров, наоборот, может значительно увеличить стоимость лечения и нанести тяжелую психологическую травму пациенту; неспособность оценить результаты тестирования опухолевых маркеров может привести к ошибочному медицинскому решению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

60. Bunn P. A., Ridgway E. Ch. //Cancer Principles. Practice of Oncology, 4-th Ed/Eds V. T. de Vita, S. Jr. Hellman, S. A. Rosenberg, J. B. Lippincott. Philadelphia, 1993.
61. Hansen M., Hammer M., Hummer L. //Thorax. — 1980. — Vol. 35. — P. 101.
62. Lichter I., Sirrett N. E. //Ibid. — 1975. — Vol. 30. — P. 91.
63. Rees L. H., Bloomfield G. A., Gilkes J. J. H. et al. //Ann. N. Y. Acad. — 1977. — Vol. 297. — P. 603.
64. Hansen M., Hammer M., Hummer L. //Cancer. — 1980. — Vol. 46. — P. 2062.
65. Shepherd F. A., Laskey J., Evans W. K. et al. //J. clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10, N 1. — P. 21—27.
66. Calogero A. E., Minacapilli G., Nicolosi A. M. et al. //J. Endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15, N 8. — P. 581—586.
67. Hui J. //Chung. Hua. Chung. Liu. Tsa. Chih. — 1991. — Vol. 13, N 4. — P. 276—278.
68. Von Rohr A., Cerny T., Joss R. A., Brunner K. W. //Schweiz. med. Wschr. — 1991. — Bd 121, N 36. — S. 1271—1282.
69. Yang J. //Chung. Hua. Chung. Liu. Tsa. Chih. — 1992. — Vol. 14, N 5. — P. 360—361.
70. Nishigaki Y., Ohsaki Y., Fujiuchi S. et al. //Proc. Ann. Meet. Am. Ass. Cancer Res. — 1995. — Vol. 36. — P. A1583.
71. Stuart-Harris R., Ahern V., Danks J. A. et al. //Eur. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A, N 11. — P. 1601—1604.
72. Ichinose Y., Iguchi H., Ohta M., Katakami H. //Cancer Lett. — 1993. — Vol. 74, N 1—2. — P. 119—124.
73. Tanaka H., Kobayashi S., Masaoka A. et al. //Chest. — 1991. — Vol. 100, N 5. — P. 1451—1453.
74. Silva O. L., Broder L. E., Doppman J. L. et al. //Cancer. — 1979. — Vol. 44. — P. 680—684.
75. Becker K. L., Nash D. R., Silva O. L. et al. //J. A. M. A. — 1980. — Vol. 243. — P. 670—672.
76. Hirota F., Kataoka T., Suminaga M., Furue H. //Proc. Ann. Meet. Am. Ass. Cancer Res. — 1994. — Vol. 35. — P. A1152.
77. Yoshimura M., Nishimura R., Murotani A. et al. //Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 11. — P. 2745—2752.
78. Kayano K., Taken M., Morisue S. et al. //Nippon. Kyobu. Geka. Gakkai. Zasshi. — 1995. — Vol. 43, N 4. — P. 538—542.
79. Metz C. A., Weintraub B. D., Rosen S. W. et al. //Am. J. Med. — 1978. — Vol. 65. — P. 325—333.
80. Zatloukal P., Glagoliceva A., Mericka O., Bezdicke P. //Sb. Lek. — 1993. — Vol. 94, N 4. — P. 327—331.
81. Lees L. H. //J. Endocr. — 1975. — Vol. 67. — P. 143—175.
82. Yamaguchi K., Aoyagi K., Urakami K. et al. //Jap. J. Cancer Res. — 1995. — Vol. 86, N 7. — P. 698—705.
83. Nomori H., Kobayashi R., Kubo A. et al. //Scand. J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 28, N 3—4. — P. 149—152.
84. Canver C. C., Memoli V. A., Vanderveer P. L. et al. //J. thorac. cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 108, N 1. — P. 153—157.
85. Gershtein E. S., Smirnova K. D., Polotsky B. Ye. et al. //Бонп. онкол. — 1990. — Т. 36, № 12. — С. 1439—1442.
86. Taggart D. P., Gray Ch., Davidson K. C., Faichney A. //Thorax. — 1987. — Vol. 42, N 9. — P. 661—663.
87. Mendelson C. R., Johnston T. M., Mac Donald P. C., Snyder J. M. //J. clin. Endocr. — 1981. — vol. 53. — P. 307—317.
88. Hofmann J., Kaiser U., Maasberg M., Havemann K. //Eur. J. Cancer. — 1995. — Vol. 31A, N 12. — P. 2053—2058.
89. Poulakis N., Sarandakou A., Rizos D. et al. //Cancer. — 1991. — Vol. 68, n 5. — P. 1045—1049.
90. Sarandakou A., Poulakis N., Rizos D. et al. //Antican. cer. Res. — 1992. — vol. 12, N 6A. — P. 1825—1826.
91. Matsumori Y., Katakami N., Ito M. et al. //Cancer Res. — 1995. — Vol. 55, N 2. — P. 276—279.
92. Vangsted A., Drivsholm L., Andersen E. et al. //Cancer Detect. Prev. — 1994. — Vol. 18, N 3. — P. 221—229.
93. Margolis M. L., Hyzy J. B., Schenken L. L., Schepart B. S. //Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 3. — P. 605—609.
94. Van Zandwijk N., Mooi W. J., Rodenhuis S. //Lung. Cancer. — 1995. — N 1, Suppl. 1. — P. 27—33.
95. Vangsted A., Drivsholm L., Andersen E., Bock E. //Cancer Detect. Prev. — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 291—298.
96. Vangsted A. J. //APMIS. — 1994. — Vol. 102, N 8. — P. 561—580.
97. Jaques G., Auerbach B., Pritsch M. et al. //Cancer. — 1993. — Vol. 72, N 2. — P. 418—425.
98. Ledermann J. A., Pasini F., Olabiran Y., Pelosi G. //Int. J. Cancer. — 1994. — Suppl. 8. — P. 49—52.
99. Kozwicz D. L., Kramer L. C., Mielicki W. P. et al. //Cancer. — 1994. — Vol. 74, N 4. — P. 1367—1376.
100. Lu J. Y., Lai R. S., Liang L. L. et al. //J. Formos. Med. Ass. — 1994. — Vol. 93, N 1. — P. 25—29.
101. Hamada H., Kohno N., Hiwada K. //Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 2. — P. 211—219.
102. Tuszyński G. P., Smith M., Rothman V. L. et al. //Thrombos. Haemost. — 1992. — Vol. 67, N 6. — P. 607—611.
103. Chambers A. F., Wilson S., Kerkvliet N. et al. //Proc. Ann. Meet. Am. Ass. Cancer Res. — 1995. — Vol. 36. — P. A1460.
104. Salgia R., Skarin A. T., O'Day S. J. et al. //Ibid. — 1994. — Vol. 13. — P. A1158.
105. Pujol J. L., Cooper E. H., Lehmann M. et al. //Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 67, N 6. — P. 1423—1429.
106. Patel P. S., Raval G. N., Rawal R. R. et al. //Cancer. Lett. — 1994. — Vol. 82, N 2. — P. 129—133.
107. Correale M., Abbate I., Gargano G. et al. //Minerva med. — 1992. — Vol. 83, N 7—8. — P. 427—431.
108. Niklinski J., Furman M. //Eur. J. Cancer Prev. — 1995. — Vol. 4, N 2. — P. 129—138.