

Клінічне значення пухлинних маркерів у хворих на семіному яєчка

А.В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано прогностичне значення результатів дослідження рівнів пухлинних маркерів ХГТ і ЛДГ у хворих на семіному яєчка до і після проведення орхіфунікулектомії та під час хіміотерапії. Виявлено кореляцію між підвищенням рівня маркерів і стадією захворювання, а також зв'язок між частотою прогресування і зниженням часу негативації рівня ЛДГ після проведення хіміотерапії. Підтверджено невисоку прогностичну цінність визначення ХГТ і ЛДГ у І стадії захворювання для діагностики прогресії.

Ключові слова: семінома яєчка, пухлинні маркери, хоріонічний, гонадотропін, лактатдегідрогеназа.

Визначення рівня пухлинних маркерів (ПМ) широко використовують у діагностиці, лікуванні та в разі спостереження за станом онкологічних хворих. Визначення ПМ у клінічній практиці проводять з 1928 року після відкриття молекули ХГТ та встановлення її зв'язку з хоріонкарциномою. Відтоді визначення ХГТ використовують для діагностики та контролю за пухлинами з наявністю елементів трофобласту.

Хворі на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) використовують переважно онкофетальні антигени – альфафетопротеїн (АФП) та хоріонічний гонадотропін (бета-субодиниця ХГТ). АФП продукується жовтковим мішком, підвищення АФП при семіному свідчить про домішок пухлин несеміноної будови (НГПЯ). Лікування в таких випадках слід проводити за схемами, що рекомендовані для несеміноних пухлин. ХГТ експресується трофобластом, підвищення ХГТ спостерігають майже у 30% хворих на семіному на момент встановлення діагнозу, рівень маркера може збільшуватись у разі прогресування. У хворих на ГПЯ збільшення АФП та ХГТ виявляють у 50% випадків, у пацієнтів з НГПЯ підвищення рівня тільки АФП та тільки ХГТ – у 50–70% та 40–60% відповідно, у 80–90% діагностують підвищення одного з маркерів до орхієктомії.

У поширених стадіях хвороби доцільно визначати маркер тканинної деструкції – лактатдегідрогеназу (ЛДГ). Порівняно з АФП та ХГТ цей маркер менш специфічний, але його концентрація пропорційна об'єму пухлини. При спостереженні за пацієнтами на семіному також може бути використана плацентарна лужна фосфатаза (ПЛФ).

При визначенні ПМ потрібно врахувати період напіввиведення після орхіфунікулектомії (ОФЕ), що для АФП та ХГТ складає 5–7 та 2–3 дні відповідно. Для оцінювання швидкості зменшення рівня маркерів їх слід визначати повторно після ОФЕ (категорія S у класифікації TNM). У І стадії за зниженням маркерів необхідно спостерігати до їхньої нормалізації, що є суттєвим фактором при виборі тактики лікування та для оцінювання прогностичної групи за класифікацією IGCCCG. Нормалізація ПМ після ОФЕ не виключає наявності метастазів та не свідчить на користь повного одужання. При проведенні хіміотерапії (ПХТ) рівень ПМ повинен знижуватися, збереження високого рівня ПМ (або зростання) має прогностично несприятливе значення та може свідчити про часткову або повну резистентність до лікування. При порівнянні результатів рівня маркерів враховують чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення.

У нормі рівень АФП складає 0–5 МО/мл, граничне значення – до 10 МО/мл, підвищення може спостерігатися при цирозі печінки, хронічному гепатиті, нирковій недостатності, а також при злоякісних новоутвореннях: первинний та метастатичний рак печінки, НГПЯ, рак яєчника, шлунка та грудної залози.

ХГЧ (разом з ЛГ, ФСГ та ТТГ) належить до глікопротеїнових гормонів, біологічну активність яких визначають бета-субодиниці, у нормі виробляється трофобласними клітинами плаценти, стимулює розвиток жовтого тіла та відповідає за імунологічну толерантність матері по відношенню до плода. Рівень ХГТ (норма – <5 МО/л) може підвищуватись у разі ГПЯ, раку яєчників, шлунка та печінки.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – фермент, представлений у вигляді п'яти основних лізоформ, специфічних для різних органів. Його найбільша концентрація спостерігається у печінці, міокарді, нирках. Підвищення рівня є індикатором ушкодження клітин практично при всіх захворюваннях, що супроводжуються некрозом тканин. Важливий для діагностики інфаркту міокарда (ЛДГ1), ураження печінки (ЛДГ5), підвищується при гепатитах, цирозах, анеміях. У зв'язку з низькою специфічністю використання для моніторингу у хворих з ГПЯ обмежено, норма – 140–280 ОД/л.

Мета дослідження: вивчення зв'язку між рівнем ХГТ та ЛДГ з клінічними параметрами у хворих на семіному яєчка різних стадій та визначення прогностичного значення маркерів при прогресуванні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначено ХГТ та ЛДГ у 51 хворого на семіному яєчка. У цілому ХГТ виявили у 261 випадку (підвищення було у 12,26%), ЛДГ – у 124 випадках (підвищення було у 17,7%). Хворі були розподілені за стадіями: 27 хворих – у I, 16 – у II та 9 – у III стадії. Додатково при використанні активного спостереження визначено ПМ при прогресуванні у 19 хворих у I стадії.

Кореляцію між рівнем ПМ та клінічними параметрами оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (R) за наступною шкалою:

- 0–0,3 – дуже слабкий зв'язок;
- 0,3–0,5 – слабкий зв'язок;
- 0,5–0,7 – середній кореляційний зв'язок;
- 0,7–0,9 – сильна залежність;
- 0,9–1 – дуже сильна залежність.

Оцінювання прогностичної значущості параметрів було проведено з використанням бінарної логістичної регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні рівня маркерів у I стадії семіному перед ОФЕ (n=27) встановлено, що у 29,6% хворих спостерігається нормальний рівень маркерів, підвищення тільки ХГТ – у 37%, підвищення тільки ЛДГ – у 11% та підвищення обох маркерів – у 22,2% випадків. При цьому ХГТ <10 МО/л визначено в 11 з 27 (40,7%), у межах 10–50 МО/л – в 11 з 27 (40,7%); 50–200 МО/л – у 4 з 27 (14,8%) та більше 200 МО/л – в 1 (3,7%) хворого.

Рівень маркерів у 19 хворих з прогресією (I стадія, активне спостереження)

ХГТ, МО/л	ЛДГ, ОД/л	Прогресію виявлено за допомогою наступної діагностичної процедури
17	126	Рентгенографія ОГК
<5	430	КТ
<10	131	КТ
22	2110	Підвищення ЛДГ
<8	118	КТ
<5	1199	Рентгенографія ОГК
350	159	Підвищення ХГТ
8	<200	КТ
400	2010	Підвищення ЛДГ та ХГТ
5	<200	КТ
10	158	Рентгенографія ОГК
<10	329	КТ
7	<200	Рентгенографія ОГК
4	<200	Рентгенографія ОГК
24	<200	КТ
<10	<200	КТ
<10	158	Збільшення надключичного лімфовузла
6	800	При пальпації збільшених заочеревинних лімфовузлів

Рівень ЛДГ у I стадії до 280 ОД/л визначено у 18 з 27 (66,6%) хворих, в межах 300–500 ОД/л – у 6 (22,2%) та більше 500 ОД/л – у 3 (11,1%). Таким чином у I стадії перед ОФЕ у більшості хворих був нормальний рівень ЛДГ.

У I стадії між розміром пухлини яєчка, рівнем ХГТ та ЛДГ існує пряма кореляційна залежність ($R=0,554$ та $0,502$ відповідно) – рівень ХГТ та ЛДГ при збільшенні розмірів первинної пухлини помірно збільшується, але цей висновок не є статистично вірогідним ($p=0,18$ та $p=0,068$ відповідно). При розподілі за розміром первинної пухлини встановлено, що у відсотковому співвідношенні переважали хворі з розміром пухлини 2–3 см (45%).

Для хворих II та III стадій (групи розглянуті разом) між розміром первинної пухлини та рівнем ХГТ та ЛДГ до проведення ОФЕ існує слабкий та дуже слабкий кореляційний статистично невірогідний зв'язок ($R=0,04$ та $0,3$; $p=0,916$ та $0,18$ відповідно).

При визначенні рівня ХГТ та ЛДГ для усіх досліджуваних ($n=54$) перед ОФЕ встановлено наступне:

– між стадією та рівнем ХГТ виявлена статистично значуща пряма кореляція ($R=0,394$, категорія слабого зв'язку, $p=0,003$) – рівень ХГТ зі збільшенням стадії захворювання слабо зростає,

– між стадією та рівнем ЛДГ виявлена статистично значуща пряма кореляція ($R=0,526$, категорія зв'язку середньої сили, $p=0,001$) – рівень ЛДГ зі збільшенням стадії захворювання помірно зростає.

Ураховуючи значення коефіцієнтів кореляції Пірсона можливо зробити спостереження на користь більш помітного зростання рівня ЛДГ порівняно з ХГТ зі збільшенням стадії захворювання.

У I стадії після ОФЕ зменшення рівня ПМ практично у усіх хворих відбувалось згідно періоду напіврозпаду (в 1 випадку з 27 спостерігали збільшення терміну негативації рівня ХГТ), стійкого підвищення рівня маркерів у I стадії семіноми не відбувалося.

Оцінювання прогностичної значущості параметру збільшення терміну негативації рівня маркерів для вірогідності прогресування у хворих II та III стадій проведено шляхом бінарної логістичної регресії. У процесі спостереження серед хворих дослідної групи діагностовано 10 випадків прогресування (у I стадії – у 4 хворих, у II – у 3 та в III – у 3).

У II стадії ($n=17$) збільшення терміну негативації тільки ХГТ

або тільки ЛДГ після ОФЕ встановлено у 2 (11,7%) та 5 (29,4%) випадках, збільшення терміну негативації ХГТ та ЛДГ одночасно в одного хворого, у III стадії ($n=9$) збільшення терміну негативації тільки ХГТ або тільки ЛДГ встановлено у 2 (22,2%) випадках.

При збільшенні терміну негативації рівня ХГТ після ОФЕ для II та III стадій хвороби ($n=26$) встановлено, що модель логістичної залежності вірогідності прогресування від дослідного параметру не є статистично значущою та має високу точність прогнозування ($p=0,576$, $AUC=0,611$).

При збільшенні терміну негативації рівня ЛДГ після ОФЕ у II та III стадіях модель логістичної регресії вірогідності прогресування є статистично значущою та має відмінну прогностичну цінність. Збільшення терміну негативації ЛДГ після ОФЕ має високу прогностичну значущість для вірогідності прогресування ($p<0,0001$; $AUC=1$).

Оцінена прогностична значущість збільшення рівня ПМ (у II та III стадіях) для прогресування після проведення стандартної ПХТ. Збільшення рівня тільки ХГТ або тільки ЛДГ після закінчення ПХТ (схеми 4РЕ/3РЕВ/ 4РЕВ) встановлено у 5 (19,2%) та 3 (11,5%) випадках, збільшення рівня ХГТ та ЛДГ разом у 5 пацієнтів (19,2%). Прогресування серед пацієнтів II та III стадій після ПХТ діагностовано в 6 випадках з 26 (23%). Щодо збільшення рівня ХГТ після ПХТ – модель залежності вірогідності прогресування не є статистично значущою ($p\text{-value}=0,635$, $AUC=0,772$). При збільшенні ЛДГ після хіміотерапії – модель вірогідності прогресування є статистично значущою ($p\text{-value}=0,048$) та має високу прогностичну цінність ($AUC=0,833$).

Аналіз прогностичного значення ХГТ та ЛДГ у I стадії семіноми при метастазуванні базується на результатах лікування 122 хворих за протоколом активного спостереження. У цій групі при середньому терміні спостереження 52 (1–193) міс діагностовано 19 прогресій (15,6%), у 14 (73,7%) з них прогресія виникла протягом перших 3 років. Данні відносно рівня маркерів при прогресуванні підсумовано у таблиці.

Прогресування супроводжувалось підвищенням рівня тільки ХГТ у 2 хворих, підвищенням обох маркерів – у 4, підвищенням тільки ЛДГ – у 4 та нормальним рівнем маркерів – у 9. Як перша ознака прогресування тільки в одному випадку виявилось підвищення ХГТ та в одному випадку – підвищення ЛДГ (діагностична цінність визначення рівня ХГТ та ЛДГ при активному спостереженні сумнівна).

Специфічність визначення окремого ПМ досить низька, вона підвищується при комбінованому визначенні декількох маркерів. Надійність дослідження ПМ залежить від їхньої чутливості та специфічності, тобто від вірогідності отримання хибно позитивних або хибно негативних результатів. У даний час відомо більше 200 сполук, що відносяться до пухлинних маркерів, та їхня кількість постійно зростає. Аномальна експресія генома – один з основних механізмів продукції маркерів пухлинними клітинами, що зумовлює синтез ембріональних та плацентарних ферментів, антигенів та гормонів.

Отримані результати у цілому відповідають даним інших досліджень. L. Weissbach та співавтори (1997) встановили підвищення ХГТ, ЛДГ та ПЛФ у 35%, 34% та 56% випадків семіноми відповідно, у 84% пацієнтів виявлено підвищення рівня щонайменше одного з трьох маркерів [1]. Стосовно рівня маркерів до ОФЕ: встановлено підвищення тільки ХГТ у 11%, тільки ЛДГ – 5%, тільки ПЛФ – 15%, ХГТ та ЛДГ – 4%, ХГТ та ПЛФ – 24%, ЛДГ та ПЛФ – 9% та підвищення рівня всіх маркерів – у 16% випадків. Чутливість ХГТ, ЛДГ та ПЛФ у діагностиці метастатичного ураження складають 42%, 46% та 51%; специфічність – 95%, 96% та 91% відповідно. Позитивне прогностичне значення для ХГТ, ЛДГ та ПЛФ визначено на рівні 75%, 80% та 74%, негативне прогностичне значення – 80%, 83% та 78% відповідно. Для діагностики прогресування чутливість ХГТ, ЛДГ та ПЛФ складає 48%, 46% та 70% відповідно, специфічність – 98%, 97% та 85% відповідно; позитивне прогностичне значення для ХГТ, ЛДГ та ПЛФ визначено на рівні 27%, 22% та 10%.

Останнім часом проведено три рандомізовані дослідження стосовно різних методів лікування семіноми І стадії. Дослідження TE10 (478 хворих, порівнювали режими променевої терапії dog-leg з опроміненням тільки заочеревинних ділянок, доза 30 Гр); TE18 (1094 хворих, порівнювали результати опромінення у дозі 30 Гр vs 20 Гр) та TE19 (1477 хворих, результати опромінення порівнювали з одноразовим введенням карбоплатину). G.M. Mead та співавтори (2011) опублікували поєднання резуль-

татів цих досліджень [2]. Встановлено, що серед 98 випадків прогресування з 2466 хворих на семіному І стадії тільки у 2 випадках першою ознакою прогресування було підвищення рівня маркерів.

Таким чином, можна стверджувати, що низьке прогностичне значення визначення рівня маркерів для діагностики прогресування у пацієнтів І стадії в усіх лікувальних групах. Отримані данні стосовно діагностичної цінності визначення рівня ХГТ та ЛДГ як першої ознаки прогресування при спостереженні у хворих І стадії також свідчать на користь невисокої діагностичної цінності визначення ХГТ та ЛДГ у групі спостереження.

Значення рівня маркерів у лікуванні ППЯ не слід переоцінювати. Вони є важливим, але додатковим діагностичним методом для стадіювання, уточнення діагнозу, визначення прогностичної категорії [3] та при моніторингу за перебігом хвороби [4–6]. З практичної точки зору можливо зробити висновок на користь більшої прогностичної значущості підвищення ЛДГ порівняно з ХГТ у II–III стадіях. Хворі з підвищеним ЛДГ після хіміотерапії потребують повторного КТ дослідження для оцінювання відповіді на лікування першої лінії та є кандидатами для інтенсифікації лікування, зміни схеми лікування або проведення додаткових курсів хіміотерапії.

ВИСНОВКИ

1. Між стадією хвороби та рівнем ХГТ та ЛДГ перед видаленням первинної пухлини виявлена статистично значуща пряма кореляція ($R=0,394$; $p=0,003$ та $R=0,526$; $p=0,001$ відповідно) – рівні маркерів зі збільшенням стадії захворювання помірно зростають.
2. У хворих на семіному у II та III стадіях збільшення терміну негативації ЛДГ після видалення первинної пухлини вірогідно пов'язано з частотою прогресування ($p<0,0001$).
3. Збільшення рівня ЛДГ у II та III клінічних стадіях після стандартної хіміотерапії першої лінії вірогідно пов'язано з частотою подальшого прогресування ($p=0,048$).
4. Діагностична цінність визначення рівня ХГТ та ЛДГ як першої ознаки прогресування при спостереженні за хворими у I стадії є невисокою.

Клиническое определение опухолевых маркеров у больных семиномой яичка A.V. Sakalo

Проанализировано прогностическое значение результатов исследования уровней опухолевых маркеров ХГТ и ЛДГ у больных семиномой яичка до и после проведения орхифунгулектомии и в процессе химиотерапии. Выявлена корреляция между повышением уровня маркеров и стадией заболевания, а также связь между частотой прогрессирования и снижением времени негативации уровня ЛДГ после проведения химиотерапии. Подтверждена невысокая прогностическая ценность определения ХГТ и ЛДГ в I стадии заболевания для диагностики прогрессии. **Ключевые слова:** семинома яичка, опухолевые маркеры, хорионический гонадотропин, лактатдегидрогеназа.

Clinical determination of tumor markers in patients with testicular seminoma A.V. Sakalo

We analyzed the prognostic value of the results of the study HCG and LDH levels of tumor markers in patients with testicular seminoma before and after orchidectomy and during chemotherapy. A correlation between increased levels of markers and disease stage revealed, and the relationship between the frequency and decrease the progression of time negativation LDH after chemotherapy was found. Confirmed low predictive value of HCG and LDH in the first stages of the disease progression to diagnose.

Key words: Testicular seminoma, tumor markers, chorionic gonadotropin, LDG.

Сведения об авторе

Сакало Анатолий Валериевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 424-13-29, (066) 702-75-58. E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Weissbach L. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study / L. Weissbach, R. Bussar-Maatz, K. Mann // Eur Urol. – 1997. – 32 (1). – P. 16–22.
2. Mead GM. MRC/EORTC seminoma trial collaborators. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up / GM. Mead, SD. Fossa, RT. Oliver et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2011. – 103 (3). – P. 241–9.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // J Clin Oncol. – 1997. – 15 (2). – P. 594–603.
4. Schmoll HJ. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / HJ. Schmoll, K. Jordan, R. Huddart et al. // Ann Oncol. – 2010. – 21 (5).
5. Gilligan TD. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors / TD. Gilligan, J. Seidenfeld, EM. Basch et al. // J.Clin.Oncol. – 2010. – 28 (20). – P. 3388–404.
6. Albers P. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba et al. // Eur Urol. – 2011.

Статья поступила в редакцию 07.10.2016