

Н.А. Мітряєва,  
В.П. Старенький,  
М.А. Ішханова,  
В.І. Старіков

## Експресія бомбезину у хворих на рак легені в динаміці променевої терапії

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків

### Bombesin expression in patients with lung cancer during radiotherapy

**Цель работы:** Изучение экспрессии бомбезина (B) в крови больных раком легкого (РЛ) в динамике лучевой терапии (ЛТ) для оценки возможности применения опухолевого маркера с целью мониторинга эффективности ЛТ.

**Материалы и методы:** Обследовано 89 больных РЛ в возрасте 47–70 лет в динамике ЛТ и 40 с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) в возрасте 35–66 лет (контрольная группа). По гистологической структуре опухоли больные распределялись следующим образом: плоскоклеточный РЛ (ПРЛ) – 27 (30,3 %); мелкоклеточный РЛ (МРЛ) – 37 (41,6 %); аденокарцинома – 25 человек (28,1 %). Всех обследовали до лечения и после завершения курса ЛТ. Суммарная доза облучения составила 35–45 Гр (режим фракционирования – классический). Для изучения уровня B использовали коммерческий набор «Bombesin <sup>125</sup>I-Ria-kit» фирмы «DRG» (США); для изучения хронического гонадотропина человека (ХГЧ) – тест-систему ИФА фирмы «Иммунотех» (Россия, Москва); для определения СА-125 – ИФА фирмы «Diatec» (США); для определения простатического специфического антигена (ПСА) – ИФА фирмы «Microwell» (США).

**Результаты:** Показана 80 %-ная чувствительность B как маркера МРЛ по сравнению с другими онкомаркерами. Уровень B коррелирует с опухолевым процессом в динамике ЛТ.

**Выводы:** Бомбезин – маркер, обладающий высокой специфичностью к РЛ. Он позволяет осуществлять мониторинг эффективности лучевой терапии МРЛ и ПРЛ. Важно определять уровень маркера до и после лечения. Выявление высокого уровня B в динамике ЛТ является неблагоприятным прогностическим признаком.

**Ключевые слова:** бомбезин, лучевая терапия, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мониторинг.

**Objective:** To study bombesin expression in the blood of lung cancer (LC) patients during radiotherapy for evaluation of the possibility to use the tumor marker for monitoring radiotherapy (RT) efficacy.

**Material and Methods:** The study involved 89 LC patients aged 47–70 undergoing radiotherapy and 40 patients with non-specific chronic lung diseases (NCLD) aged 35–66 (controls). According to the cellular structure of the tumor the patients were divided as follows: squamous cell lung cancer (SCLC) – 27 (30.3%), small-cell LC (SCLC) – 37 (41.6%), adenocarcinoma – 25 persons (28.1%). All patients were examined before the treatment and after radiotherapy course. Total exposure dose was 35–45 Gy (traditional fractionation). To study B levels commercially available Bombesin <sup>125</sup>I-Ria-kit (DRG, USA) were used. Human chorionic gonadotropin (HCG) was evaluated using Immunotech kit (Russia). Ca-125 was revealed using IEA kit (Diatec, USA), prostatic specific antigen was determined with IEA kit produced by Microwell (USA).

**Results:** When compared with the other tumor markers bombesin demonstrated 80% sensitivity as a marker of SCLC. B level correlated with the tumor process during RT.

**Conclusion:** Bombesin is a marker with high specificity to LC. It allows to perform monitoring of RT efficacy in SCLC and SCLC. It is important to determine B level before and after the treatment. High B level during RT is an unfavourable prognostic sign.

**Key words:** bombesin, radiotherapy, small cell lung cancer, squamous cell lung cancer, monitoring.

Проблема діагностики раку легені (РЛ) нині не можна вважати остаточно вирішеною, оскільки для клініцистів-онкологів важливе, насамперед, вчасність його виявлення. Провртає увагу певна умовність понять «малий рак», «ранній рак», «вчасна діагностика», «рання діагностика», щвдбиває два підходи до діагностики РЛ – бажаний і дійсний. Насправді жу 2/3 онкологічних пацієнтів пухлина генералізована вже на початку лікування, причому метастази клінічно не виявляються. Залишається актуальним виявлення хворих із I стадією (T1 N0 M0) захворювання. Ще два суттєві моменти обмежують можливості діагностики ранніх форм РЛ та злоякісних новоутворів інших локалізацій – біологічні особ-

ливості первинної пухлини, її взаємовідношення з організмом хворого і вчасність діагностичних методів.

Одним із перспективних напрямків можна вважати широке впровадження в клінічну практику кількісних лабораторних методів і тестів для визначення деяких пухлинних маркерів, які характеризують біологічні особливості новоутворів, поряд зі стандартним обстеженням. Термін «маркери пухлини» об'єднує велику групу факторів, які виявляються у злжякісних клітинах і асоційовані зі злжякісним ростом.

Проте відсутність органної специфічності маркерів, які визначаються в крові, примує шукати шляхи підвищення їх діагностичного значення. З цього погляду вивчення специфіч-

них пухлинних маркерів дає важливу інформацію не тільки для диференційної діагностики, але й для скринінгу, оцінки поширення онкозахворювання, контролю радикальності лікування і подальшого моніторингу з метою вчасного виявлення рецидивів і метастазів.

Роль рідстимульованих факторів у процесах трансформації клітин докладно описана в літературі, зокрема, в деяких оглядах згадуються пептиди сімейства бомбезину (Б). Здатність пухлинних клітин регулювати проліферативну активність пов'язана з продукцією ними гормонів і пептидів. До секретуючих факторів, поряд з іншими, належить Б, участь якого в механізмі злоякісної трансформації показана на моделях і пухлинах різної локалізації. Останнім часом найбільш активно вивчають роль Б у розвитку дрібноклітинного раку легень (ДРЛ), на який припадає чверть випадків пухлин легень і який відрізняється високим ступенем злоякісності [1].

Про участь Б у патогенезі ДРЛ свідчать численні дані. Так, він стимулює *in vitro* синтез ДНК і проліферацію більшості клітин із ДРЛ, а також утворення їх колоній у середовищі м'якого агару [2–3]. Зареєстровано підвищений вміст Б в 76 % хворих на ДРЛ [4]. Встановлено прогностично несприятливе підвищення концентрацій Б (понад 100 Од/л) в плазмі крові хворих на рак легень (РЛ), незалежно від гістотипу пухлини [5]. Зростання рівня Б в плазмі крові спостерігалось вже на ранніх стадіях формування пухлинних новоутворів, що значно підвищує ефективність діагностики, оскільки для ДРЛ характерне раннє метастазування [6].

В деяких клітинних лініях ДРЛ людини знайдено специфічні рецептори Б, завдяки яким відбувається біологічна дія факторів росту цього сімейства [3]. Наведені дані є доказом того, що Б – це автокринний стимулятор росту ДРЛ, як *in vitro*, так і *in vivo*. Тому перспективним напрямком диференційної діагностики пухлин легень можна вважати аналіз вмісту Б у сироватці крові та в спинномозковій рідині. Останні дані свідчать про те, що такі пухлинні маркери, як Б, характерні для проміжних стадій процесів ініціації, які згодом переходять у клітинну стадію. Клітинні процеси контролюються цими маркерами в процесі розвитку пухлин [7].

Отже, нині здійснюються досить широкі дослідження з використання серологічного маркера Б для діагностики РЛ. Однак нам невідомо про будь-які дослідження з вивчення рівня Б залежно від гістологічного типу пухлини легень, не розроблені науково обґрунтовані критерії застосування зазначеного пухлинного маркера при комплексній діагностиці та лікуванні РЛ. Поряд з тим аналіз наукової літератури демонструє, що пухлинні маркери, особливо специфічні, доцільно використовувати для поліпшення комплексної діагностики РЛ.

Метою нашого дослідження є вивчення експресії Б бомбезину в крові хворих на РЛ у динаміці променевої терапії (ПТ) для оцінки можливості застосування даного пухлинного маркера з метою моніторингу ефективності ПТ.

## Методика дослідження

Серед 89 хворих на РЛ, які отримали курс протипухлинного променевого лікування, 40,4 % належали до зрілого віку (50–59 років), 59,6 % – до літнього (60–69 років). Щоб виключити вплив на показники статевого фактора, ми обстежували тільки чоловіків.

У всіх обстежених була центральна (92,0 %) або периферична (8,0 %) форми РЛ III стадії з різною варіацією критеріїв T і N. До T2 N2 M0 належало 72,0 %, а до T3 N0–2 M0 – 28,0 %. Морфологічну структуру пухлини визначали за допомогою трансторакальної біопсії протягом пробної торакотомії або при ендоскопічному обстеженні.

За гістологічною структурою пухлини пацієнти розподілялися таким чином: плоскоклітинний РЛ (ПРЛ) – 27 (30,3 %), ДРЛ – 32 (41,6 %) і 25 (28,1 %) хворих на аденокарциному. Всіх було обстежено до лікування, через 20–21 добу по завершенні курсу ПТ.

У структурі супровідної патології переважали хронічні захворювання легень (ХЗЛ) – 40 % і серцево-судинної системи (ССС) – 25 %. Безпосередній ефект оцінювали рентгенологічно за ступенем регресії первинного осередку.

Дистанційну гамма-терапію проводили на установці РОКУС-АМ із джерелом випромінювання  $^{60}\text{Co}$  (Од = 1,25 МЗв). У 60 хворих було проведено радикальну програму, у 29 – паліативну. При радикальній ПТ сумарні осередкові дози склали: при ПРЛ – 55–60 Гр на первинну пухлину і 45–50 Гр на лімфатичні вузли кореня легень і середостіння; при аденокарциномі – 60–70 Гр і 45–50 Гр на лімфатичні вузли кореня і середостіння.

При паліативній ПТ сумарні дози склали 45–50 Гр на первинний осередок і 35–40 Гр на регіонарні лімфатичні вузли.

У випадку ДРЛ до обсягу опромінювання включали первинний осередок, середостіння, обидва корені та надключичні лімфовузли. Сумарна доза коливалася від 35–45 Гр (режим фракціонування – класичний).

З метою вивчення Б як специфічного маркера РЛ ми порівнювали властивості Б та інших онкомаркерів – хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) (група вагітних жінок – 14 осіб), антигену СА-125, асоційованим, насамперед, із раком яєчників (група 20 осіб), простатичного специфічного антигену (ПСА) – марке-

ра раку передміхурової залози (група 20 чол.) Для вивчення концентрації досліджуваних онкомаркерів у плазмі крові використовували такі набори: 1) для визначення бомбезину – комерційний набір «Bombesin<sup>125</sup>I-Ria-kit» фірми «DRG» (США); 2) для визначення ХГЛ – тест-систему ІФА фірми «Иммунотех» (Росія, Москва); 3) для визначення СА-125 – тест-систему ІФА фірми «Diatec» (США); 4) для визначення ПСА – тест-систему ІФА фірми «Microwell» (США). Отримані результати були оброблені статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Наводимо результати обстеження та лікування 89 хворих на РЛ, опрацьованих у відділенні ДПКТ Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України і радіологічному відділенні Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру та 40 хворих із ХНЗЛ, які лікувалися в пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні №13.

Внаслідок ПТ у групі із ДРЛ (табл. 1) повна регресія первинного осередку спостерігалася в 32,4% і в 67,6% – часткова. Висока ефективність ПТ по відношенню до даного гістотипу пухлини пояснюється його надзвичайною радіочувливістю.

У групі із плоскоклітинною формою раку повна регресія спостерігалася в 22,4% випадків, часткову – в 26,0%, а стабілізацію процесу – в 30,6%. У цій же групі у 21,6% пацієнтів, яким застосовували тільки паліативну програму, ефекту від ПТ не було зареєстровано. Таку ж закономірність ефективності лікування спостерігалася в групі хворих із аденокарциною.

Таблиця 1 – Розподіл хворих на РЛ залежно від гістотипу і безпосередніх результатів ПТ  
Distribution of lung cancer patients according to the histotype and immediate results of radiotherapy

Група хворих	n	Ефект ПТ			ПТ без ефекту
		I гр.	II гр.	III гр.	
ДРЛ	37	32,4 %	67,6 %	—	—
ПРЛ	27	22,4 %	26,0 %	30,0 %	21,6 %
Аденокарцинома	25	12,0 %	28,0 %	35,0 %	25,0 %

Примітки. n – кількість хворих; I гр. – група з повною регресією пухлини первинного осередку; II гр. – група з частковою регресією пухлини; III гр. – група зі стабілізацією процесу.

Певний науково-практичний інтерес для диференційної діагностики становило вивчення рівня Бу у 40 хворих із хронічними неспецифічними захворюваннями легень (ХНЗЛ), серед яких переважали особи зрілого та літнього віку (95,0%).

Ретельні патолого-анатомічні дослідження дозволяють припустити, що існує етіологічна єдність РЛ і попередніх хронічних запальних змін, оскільки в легенях відзначають безсумнівні ознаки метаплазії й атипічного росту епітелію бронхів, які можна розглядати як передракові стани в частини пацієнтів, оперованих з приводу хронічних запальних захворювань. Наведені факти можуть бути підставою для того, щоб вважати неспецифічний бронхіт факультативним передраковим захворюванням [8].

Вміст Б вивчали у хворих на ДРЛ – 37, ПРЛ – 27, аденокарциному – 25 осіб. В пацієнтів із аденокарциною вміст Б був у межах контрольних величин. Дані про вміст Б при ДРЛ і ПРЛ наведено в табл. 2 і 3. У 64 обстежених, незалежно від гістологічного типу пухлини, рівень Б до лікування був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою. Слід відзначити, що до лікування рівень Бу хворих із ДРЛ був значно вищим, ніж із ПРЛ (рис. 1). У всіх хворих на ДРЛ на кінець лікування рівень Б практично зменшився в 2 рази, що збігається з істотною регресією пухлини.

Таблиця 2 – Рівень бомбезину у хворих на ДРЛ у динаміці ПТ  
Bombesin amount in patients with small cell lung cancer during radiotherapy

Група обстежених	Кількість обстежених	Рівень бомбезину	
		до лікування, нг/л	після лікування, нг/л
Дрібноклітинний рак	37	262,5±5,3**	137,6±4,3*,**
Контроль (ХНЗЛ)	20	42,33±3,07	—

Примітки. Вірогідність відмінностей відносно показника:

\* – до лікування ( $p < 0,05$ );

\*\* – в контрольній групі.

Як можна побачити з наведених даних (табл. 3), пацієнти з ПРЛ у динаміці ПТ розділилися на три групи залежно від ступеня регресії пухлини первинного осередку.

Першу групу склали особи, в яких спостерігалася суттєва регресія пухлини (понад 50,0%) на кінець курсу лікування. Рівень бомбезину також істотно зменшився – в 1,4 рази.

До II групи ввійшли хворі, в яких відзначалася стабілізація процесу. В цій групі була зареєстрована тенденція до зниження рівня на кінець лікування.

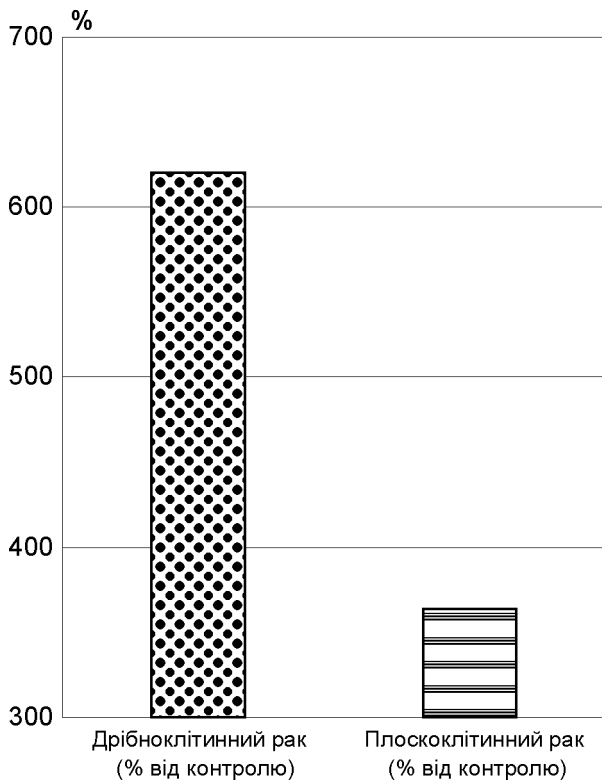


Рис. 1 – Вміст Б у хворих на РЛ залежно від гістоструктури пухлини

Fig. 1 – Bombesin amount in lung cancer patients depending on histological structure of the tumor

Таблиця 3 – Рівень бомбезину у хворих на ПРЛ у динаміці протиопухлинної терапії  
Bombesin amount in patients with squamous cell lung cancer during anti-tumor therapy

Група обстежених	Кількість обстежених	Рівень бомбезину	
		до лікування, нг/л	після лікування, нг/л
I гр.	9	152,3±4,6**	104,5±2,9*,**
II гр.	10	149,7±3,0**	135,8±2,8**
III гр.	8	160,5±3,4	159,3±4,2**
Контроль (ХНЗЛ)	20	42,33±0,7	—

Примітки. Вірогідність відмінностей відносно показника: \* – до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* – контрольної групи; I гр. – хворі, у яких на кінець лікування спостерігали часткову регресію; II гр. – пацієнти, в яких на кінець лікування відбувалася стабілізація патологічного процесу; III гр. – хворі, в яких не зареєстровано регресії пухлини.

Третью групу склали особи без позитивної динаміки на кінець курсу ПТ. Рівень Б в кінці лікування вірогідно не відрізнявся від показника до ПТ.

Таким чином, результати роботи свідчать, що рівень пухлинного маркера Б залежить від гістологічного типу пухлини. Це узгоджується з мультифакторністю РЛ.

Згідно з визначенням Я.В. Божмана, пухлинний маркер має корелювати з наявністю пухлини, ступенем її поширення й регресією внаслідок лікування. Всім цим вимогам відповідає Б як маркер ДРЛ [9]. З огляду на актуальність його застосування для діагностики ДРЛ було необхідно вивчити його діагностичне значення порівняно з іншими специфічними маркерами пухлин інших локалізацій. Ми здійснили порівняння з маркерами СА-125, ХГЛ, СПА.

У табл. 4. представлено дискримінаційний рівень (ДР) пухлинних маркерів, обраних для досліджень.

Таблиця 4 – Дискримінаційний рівень пухлинних маркерів

Discrimination level of tumor markers

Пухлинний маркер	Бомбезин	СА-125	ХГЛ	СПА
ДР	55 нг/л	35 Од/л	4 Од/л	4 Од/л

Дискримінаційний рівень (ДР) – це припустима верхня межа концентрації (ПМ) у здорових осіб і в пацієнтів із доброякісними захворюваннями. Якщо рівень ПМ перевищує ДР, його слід вважати підвищеним.

У табл. 5 представлено вміст бомбезину, СА-125, ХГЛ і СПА в онкологічних пацієнтів долікування.

Як відомо, СА-125 є специфічним маркером раку яєчників, ХГЛ – хоріонепітеліоми, СПА – абсолютно специфічним маркером раку передміхурової залози. Тому в контрольних групах були обстежені хворі на рак яєчників, передміхурової залози, а також вагітні, у яких рівень ХГЛ значно підвищений.

Таблиця 5 – Рівень експресії пухлинних маркерів у онкологічних хворих

The level of tumor marker expression in cancer patients

Група обстежених	n	Бомбезин, нг/л	СА-125, Од/л	ХГЛ, Од/л	СПА, Од/л
Рак легень	30	260,9 ±5,70*	25,0 ±8,70	4,2 ±0,53*	1,24 ±0,80
Рак яєчника	20	—	203,3 ±195,30*	—	—
Рак передміхурової залози	20	—	—	—	20,14 ±2,52*
Вагітність	14	—	—	3950 ±319,0*	—
ХНЗЛ (контроль)	20	41,9 ±1,03	22,85 ±7,0	0,96 ±0,70	1,34 ±0,67
Норма		до 55	до 35	до 4	до 4

Примітка. \* – вірогідність відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать одержані дані, у хворих на ДРЛ спостерігався високий вміст Б порівняно з рівнем інших перелічених маркерів у межах норми.

При інших локалізаціях пухлини, як показано в табл. 5, кожний маркер має високу специфічність для свого виду пухлини.

У табл. 6 наведено дані про вміст пухлинних маркерів в осіб із ДРЛ у динаміці ПТ. Одержані результати свідчать про вірогідне зниження рівня Б після лікування в групі з регресією пухлини понад 50% на фоні незмінних концентрацій інших маркерів (їх концентрація була в межах норми).

Таблиця 6 – Вміст пухлинних маркерів у хворих на ДРЛ у динаміці ПТ  
The amount of tumor markers in patients with small cell lung cancer during radiotherapy

Група обстежених	n	Бомбезин, нг/л	СА-125, Ог/л	ХГЛ, Ог/л	СПА, Ог/л
До лікування	32	260,9 ±5,70*	27,0 ±8,70	4,2 ±0,53	1,24 ±0,80
Після лікування	32	100,3 ±4,0***	23,3 ±5,20	2,48 ±0,70*,**	1,19 ±0,80
ХНЗЛ (контроль)	20	42,0 ±1,03	22,9 ±6,90	0,96 ±0,70	1,34 ±0,67
Норма		до 55	до 35	до 4	до 4

Примітки. Вірогідність відмінностей відносно показника: \* – контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\* – до лікування.

На рис. 2 графічно відтворено діагностичну чутливість чотирьох пухлинних маркерів у

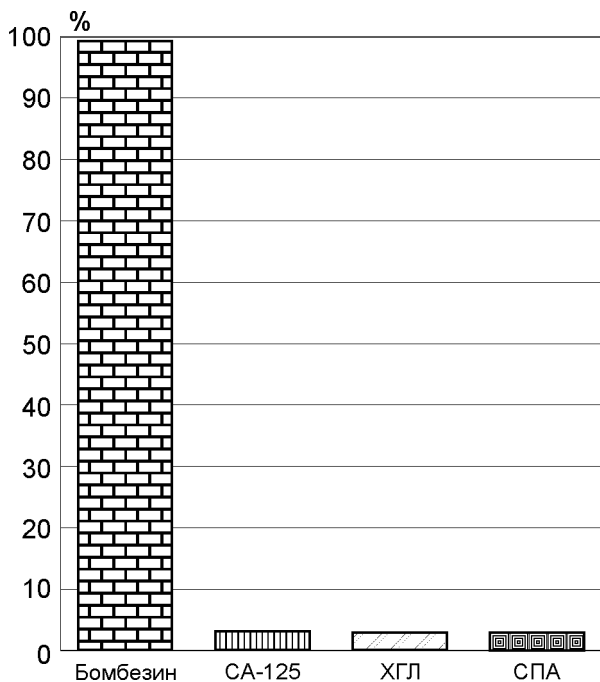


Рис. 2 – Діагностична чутливість пухлинних маркерів у хворих на ДРЛ до ПТ

Fig. 2 – Diagnostic sensitivity of tumor markers in patients with small cell lung cancer before radiotherapy

даного контингенту хворих. Діагностична чутливість становить відсоток спостережень із підвищеним рівнем пухлинних маркерів у пацієнтів зі злуженими пухлинами.

Як свідчать наведені дані, діагностична чутливість Б при ДРЛ досягає 99% на фоні її відсутності в інших маркерів (рис. 2).

Таким чином, зазначені результати свідчать про високу специфічність Б як маркера ДРЛ.

Одержані дані становлять інтерес в теоретичному плані, оскільки доводять, що розвиток ДРЛ супроводжується кількісними змінами вмісту Б і підтверджують автокринну модель пухлинного росту ДРЛ [8]. З погляду практичного застосування, ці дані, безперечно, свідчать про кореляцію рівня бомбезину з пухлинним ростом у хворих на ДРЛ.

## Висновки

1. Бомбезин – маркер із високою специфічністю до ДРЛ та ДРЛ.

2. Бомбезин дозволяє здійснювати моніторинг ефективності променевої терапії ДРЛ.

Важливо визначати рівень маркера до і після лікування. Виявлення високого рівня Б у динаміці ПТ є несприятливою прогностичною ознакою.

## Література

1. Woll P.I., Rozenqurt E. // *Br. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 57. – P. 579–586.
2. Weber S., Zuckerman I.E., Bostwick D.G. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 75, № 13. – P. 306–309.
3. Garney D.N., Cuttitta E., Moode T.W., Minna I.D. // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 821–825.
4. Thon Hianjiang, Xiong Q. // *J. West China Univ. Med. Sci.* – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 90–93.
5. Мороз Г.С., Горошко В.М. // *Мед. радиол. и рад. безопасность.* – 1994. – Т. 39, № 5. – С. 12–13.
6. Maruno R., Jamaguchi K., Abe K. et al. – *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 49. – P. 629–632.
7. Indeiski I.A., Zutz W., Krajenvska B. // *Polish J. of Occupational Med. Environmental Health.* – 1993. – Vol. 6, № 2. – P. 149–156.
8. Saugstad O.D. *Chronic lung disease: the role of oxidative stress* // *Biol. Neonat.* – 1998. – № 74. – P. 21–28.
9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. *Клиническая онкоппульмонология.* – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 600 с.

Дата надходження: 25.04.2002.

Дата остаточного надходження: 08.07.2002.

Адреса для листування:  
Мітряєва Наталія Андріївна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,  
Харків, 61024, Україна