

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β 2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях

*Н.К. Парилова¹, Н.С. Сергеева^{1,2}, Н.В. Маршутина¹,
Н.Г. Тюрина¹, И.С. Мейснер²*

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Prognostic Significance of Thymidine Kinase-1 versus β 2-Microglobulin and Lactate Dehydrogenase in Lymphoproliferative Diseases

*NK Parilova¹, NS Sergeeva^{1,2}, NV Marshutina¹,
NG Tyurina¹, IS Meisner²*

¹ P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center, 3 2nd Botkinskii pr-d, Moscow, Russia 125284

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Использование традиционно определяемых при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях серологических опухолевых маркеров — лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и β 2-микроглобулина (β 2-МГ) — в мониторинге химиотерапии (ХТ) ограничено из-за их недостаточной чувствительности и специфичности. Цель — изучить прогностическое значение исходных уровней тимидинкиназы-1 (ТК-1) в сопоставлении с β 2-МГ и ЛДГ у больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ); оценить клиническое значение изменения данных показателей в процессе ХТ как критериев ее эффективности.

Методы. Уровни ТК-1, β 2-МГ и ЛДГ оценены у 61 пациента с НХЛ и у 34 — с ЛХ до начала лечения и перед каждым последующим курсом ХТ. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 42,5 года (диапазон 18–77 лет). Среди них было 45 мужчин и 50 женщин. Уровень маркеров определяли в сыворотке: ТК-1 — иммуноферментным (ELISA) методом, β 2-МГ — методом иммунотурбидиметрии, ЛДГ — биохимическим методом. При расчетах были использованы дискриминационные уровни, установленные производителями тест-систем: для ТК-1 — 50 ДЕД/л, для β 2-МГ — 800–2400 мкг/л, для ЛДГ — 225–450 ЕД/л.

Результаты. Установлено, что при более низких исходных значениях всех трех опухолевых маркеров вероятность достижения полной или частичной ремиссии статистически значимо выше. Исходные уровни ТК-1 < 150 ДЕД/л и β 2-МГ < 2200 мкг/л могут служить факторами прогноза высокой вероятности достижения полной или частичной ремиссии. Возрастание сывороточной активности ТК-1 после 1-го курса ХТ более чем в 4 раза в сравнении с исходными

ABSTRACT

Background & Aims. Lactate dehydrogenase (LDH) and β 2-microglobulin (β 2-MG) are usually detected as serological tumor markers (TM) in malignant lymphoproliferative diseases (LPD); however, their use in monitoring of chemotherapy (CT) is limited due to their low sensitivity and specificity. The aim of this paper is to evaluate the prognostic value of baseline levels of thymidine kinase-1 (TK-1) versus β 2-MG and LDH in patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and Hodgkin's lymphoma (HL) and to assess their clinical significance of changes in these parameters during CT as criteria of its effectiveness.

Methods. TK-1, β 2-MG and LDH levels were evaluated in 61 NHL patients and 34 HL patients at baseline and after each subsequent CT cycle. The average age of patients enrolled in the study was 42.5 years (range 18–77 years). Of them 45 were men and 50 were women. Marker levels were determined in serum using the following tests: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for TK-1, immunoturbidimetry for β 2-MG, and biochemical method for LDH. Discriminatory levels specified by test-system manufacturers were used in calculations: 50 DU/l for TK-1, 800–2400 μ g/l for β 2-MG, and 225–450 U/l for LDH.

Results. The study demonstrated that lower baseline levels of all three TM were associated with higher probability of complete or partial remission, and the statistical difference was higher. Baseline levels of TK-1 < 150 DU/l and β 2-MG < 2200 μ g/l may serve as prognostic factors of higher probability of achievement of complete or partial remission. 4-fold increase in TK-1 serum activity from baseline after the 1st course of CT can predict the effectiveness of antitumor therapy. At the same

значениями может служить предиктором эффективного противоопухолевого лечения. Для 2-МГ и ЛДГ не установлено значимой связи между изменением их концентраций в сыворотке крови в процессе лечения и эффективностью ХТ. **Заключение.** ТК-1 можно рассматривать в качестве маркера, пригодного для прогноза эффективности ХТ при НХЛ и ЛХ.

Ключевые слова: тимидинкиназа-1, β 2-микроглобулин, лактатдегидрогеназа, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы.

Получено: 17 июня 2015 г.

Принято в печать: 3 ноября 2015 г.

Для переписки: Наталья Константиновна Парилова, младший научный сотрудник, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: + 7(495)945-74-15; e-mail: parilochka@mail.ru.

Для цитирования: Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β 2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):6–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-6-12

time, no significant associations between 2-MG and LDH serum levels changes during the treatment and efficacy of the treatment were found.

Conclusion. TK-1 can be considered as a marker for prognosis of the CT effectiveness in NHL and HL.

Keywords: thymidine kinase-1, β 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas.

Received: June 17, 2015

Accepted: November 3, 2015

For correspondence: Natal'ya Konstantinovna Parilova, junior researcher, 3 2nd Botkinskii pr-d, Moscow, Russia, 125284; Tel.: + 7(495)945-74-15; e-mail: parilochka@mail.ru.

For citation: Parilova NK, Sergeeva NS, Marshutina NV, et al. Prognostic Significance of Thymidine Kinase-1 versus β 2-Microglobulin and Lactate Dehydrogenase in Lymphoproliferative Diseases. Clinical oncohematology. 2016;9(1):6–12 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-6-12

ВВЕДЕНИЕ

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и β 2-микроглобулин (β 2-МГ), традиционно определяемые в сыворотке у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), в частности неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ), используются как прогностические параметры течения заболевания [1–3]. В то же время надежного серологического опухоль-ассоциированного маркера, уровень которого мог бы отражать динамику опухолевого процесса на различных этапах химиотерапии (ХТ) и использоваться для прогноза ее эффективности, пока не найдено.

Следует отметить, что ЛДГ входит в состав параметров международного прогностического индекса, используемого для определения групп риска у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, что позволяет выбрать тактику лечения, предсказать прогноз заболевания [4]. Однако этот фермент имеет низкую специфичность и может повышаться при многих патологических процессах, а также при осложнениях ХТ (инфекции, нарушения функции печени и почек, расстройства гемостаза и др.), что в определенной степени затрудняет его применение в мониторинге лечения больных ЛПЗ [1, 2].

β 2-МГ — это структурный компонент молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) I класса. Этот белок в больших количествах экспрессируется на поверхности лимфоцитов и моноцитов. Активация пролиферации лимфоцитов ведет к возрастанию его сывороточного уровня, что можно наблюдать при целом ряде ЛПЗ (множественная миелома, В-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина, хронический лимфолейкоз и острые лейкозы). Высокий уровень β 2-МГ при некоторых из них является предиктором ответа на лечение [3, 5]. Интерпретация изменения уровня 2-МГ в мониторинге ХТ также затруднена наличием множества причин неспецифического его повышения: бактериальные и вирусные инфекции, в т.ч. вы-

званные ВИЧ, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр, нарушения функции почек, а также целый спектр заболеваний, сопровождающихся активацией иммунной системы, включая некоторые аутоиммунные заболевания, реакцию «трансплантат против хозяина» [5].

В этом аспекте перспективным для изучения при ЛПЗ представляется сравнительно новый серологический опухолевый маркер — тимидинкиназа-1 (ТК-1). ТК-1 является фетальной цитоплазматической формой тимидинкиназы, которая участвует в синтезе дезоксидиндинмонофосфата, необходимого для репликации ДНК [6–9]. Следовательно, можно надеяться, что сывороточный уровень ТК-1 у пациентов со злокачественными новообразованиями до лечения может отражать степень пролиферативной активности опухоли, а при ХТ — ее клиническую эффективность. Ранее мы показали, что средний уровень ТК-1 у больных ЛПЗ значительно (> 10 раз) превышал таковой у доноров [10]. При этом у больных НХЛ сывороточная концентрация ТК-1 была вдвое выше, чем у больных ЛХ. Уровень ТК-1 и его диагностическая чувствительность при НХЛ возрастали со стадией заболевания. Для 2-МГ и ЛДГ подобные закономерности нами выявлены не были. Диагностическая чувствительность ТК-1 оказалась достаточно высокой как для ЛПЗ в целом (81 %), так и для НХЛ и ЛХ (76,5–100,0 %), при приемлемой специфичности в сравнении с донорами (77,3 %) [10]. В ряде исследований сообщается о выявленной взаимосвязи уровня ТК-1 у больных ЛПЗ с показателями общей и безрецидивной выживаемости [6, 9, 11].

Данные литературы о характере изменений ТК-1 в процессе ХТ у онкологических больных немногочисленны и противоречивы. Так, имеются исследования, в которых снижение ТК-1 в процессе ХТ расценивается как показатель положительного ответа опухоли на лечение [6, 8, 9]. Т. Votava и соавт. [6] показали, что у детей с острыми лейкозами уровень ТК до начала лечения был высоким, снижался при достижении ремиссии, а при рецидивах

вновь возрастал. Х.У. Ji и соавт. [9] приводят данные, согласно которым уровень ТК-1 у больных НХЛ до лечения был выше, чем в контрольной группе здоровых лиц, и снижался на 28-й день после начала ХТ. Кроме того, авторы сообщили, что индивидуальные значения ТК-1, превышающие 14 пмоль/л до лечения и 2 пмоль/л на 28-й день после его начала, были обнаружены у больных с худшими показателями выживаемости. В противоположность этому В. Nisman и соавт. [12] приводят данные, согласно которым у больных раком легкого повышение уровня ТК-1 после 2-го курса ХТ более чем в 2 раза от исходного происходило только при чувствительности опухоли к ХТ. Таким образом, изучение прогностического значения исходного уровня ТК-1 и его изменений в процессе ХТ у больных ЛПЗ как критериев оценки ее эффективности, а также прогнозирования ответа опухоли на лечение представляются актуальными.

Цель исследования — изучить прогностическое значение исходных уровней ТК-1 в сопоставлении с β2-МГ и ЛДГ у больных НХЛ и ЛХ; оценить клиническое значение изменения данных показателей в процессе ХТ как критериев оценки ее эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Уровни ТК-1, β2-МГ и ЛДГ оценены у 61 больного с НХЛ и 34 — с ЛХ до начала лечения и перед каждым последующим курсом ХТ. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 42,5 года (диапазон 18–77 лет). Среди них было 45 мужчин и 50 женщин. НХЛ были представлены 53 случаями В-клеточных лимфом и 8 — Т-клеточных. По степени злокачественности 16 наблюдений были расценены как индолентные, 33 — как агрессивные и 12 — как высокоагрессивные формы. При ЛХ преобладал нодулярный склероз ($n = 25$), остальные наблюдения были представлены смешанно-клеточным вариантом опухоли и вариантом с лимфоидным истощением. Распределение больных по стадиям НХЛ: I стадия — 5 человек, II — 19, III — 14 и IV — 23; при ЛХ: I стадия —

3 пациента, II — 10, III — 11 и IV — 10. У 78 (82 %) из 95 пациентов после первоначальной ХТ был достигнут отчетливый противоопухолевый эффект (20 — полная ремиссия [ПР] и 58 — частичная [ЧР]). У остальных 17 (18 %) больных результаты лечения были расценены как неудовлетворительные (отсутствие клинически значимого эффекта лечения — ОКЗЭЛ).

Уровень маркеров определяли в сыворотке: ТК-1 — иммуноферментным (ELISA) методом (BIOVISA, Швеция), β2-МГ — методом имунотурбодиметрии на автоматическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США), ЛДГ — биохимическим методом на автоматическом анализаторе PLab-650 (Shimadzu, Япония). При расчетах были использованы дискриминационные уровни (ДУ), установленные производителями тест-систем: для ТК-1 — 50 ДЕД/л¹, для β2-МГ — 800–2400 мкг/л, для ЛДГ — 225–450 ЕД/л.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программы Statistica 8. Статистическую значимость различий показателей рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе работы исходные уровни ТК-1, β2-МГ и ЛДГ у больных ЛПЗ были сопоставлены с противоопухолевым эффектом ХТ, достигнутым по завершении лечения (табл. 1, рис. 1).

Средние значения и медианы ТК-1 до начала лечения оказались статистически значимо ниже у больных с ПР и ЧР, чем при ОКЗЭЛ ($375,0 \pm 180,3$ и $323,7 \pm 47,5$ vs $834,6 \pm 184,2$ ДЕД/л и $110,3$ и $186,9$ vs $640,1$ ДЕД/л соответственно). Обращает на себя внимание, что медианы во всех группах больных были существенно ниже средних значений, что отражает наличие в каждой группе наблюдений с наиболее высоким уровнем ТК-1. У всех пациентов с ОКЗЭЛ исходный уровень ТК-1 был повышен, в то время как при ЧР и ПР доля случаев, превышающих ДУ, составила 89,7 и 70,0 % соответственно (см. табл. 1, рис. 1, А).

Таблица 1. Уровень тимидинкиназы-1, β2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина до начала лечения в сопоставлении с противоопухолевым эффектом химиотерапии

Уровень маркеров	Противоопухолевый эффект химиотерапии				
	ПР, $n = 20$	ЧР, $n = 58$	ПР + ЧР, $n = 78$	ОКЗЭЛ, $n = 17$	
ТК-1, ДУ 50 ДЕД/л	Среднее значение ± SE	$375,0 \pm 180,3$ $p = 0,084$	$323,7 \pm 47,5$ $p = 0,0002$	$336,9 \pm 57,5$ $p = 0,0013$	$834,6 \pm 184,2$
	Медиана	110,3	186,9	166,8	640,1
	Доля случаев превышения ДУ, %	70,0	89,7	84,6	100,0
β2-МГ, ДУ 800–2400 мкг/л	Среднее значение ± SE	$2042,0 \pm 96,6$ $p = 0,0001$	$2458,9 \pm 105,0$ $p = 0,0001$	$2346,2 \pm 83,5$ $p = 0,000002$	$3628,2 \pm 384,0$
	Медиана	1940	2260	2170	3350
	Доля случаев превышения ДУ, %	20,0	38,9	33,8	70,6
ЛДГ, ДУ 225–450 ЕД/л	Среднее значение ± SE	$425,3 \pm 33,0$ $p = 0,0023$	$452,8 \pm 23,3$ $p = 0,0006$	$446,0 \pm 19,3$ $p = 0,000122$	$646,1 \pm 60,8$
	Медиана	376	388	387	615
	Доля случаев превышения ДУ, %	32,4	34,5	33,8	70,6

β2-МГ — β2-микроглобулин; SE — стандартная ошибка среднего; ДУ — дискриминационный уровень; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ЧР — частичная ремиссия. Критерий значимости p у больных с ПР, ЧР vs. ОКЗЭЛ.

¹ В данной работе на наборах DiviTum проводили измерение активности ТК-1, а не ее концентрации. В качестве единицы измерения активности ТК-1 производителем предложена «DiviTum единица на литр» — ДЕД/л.

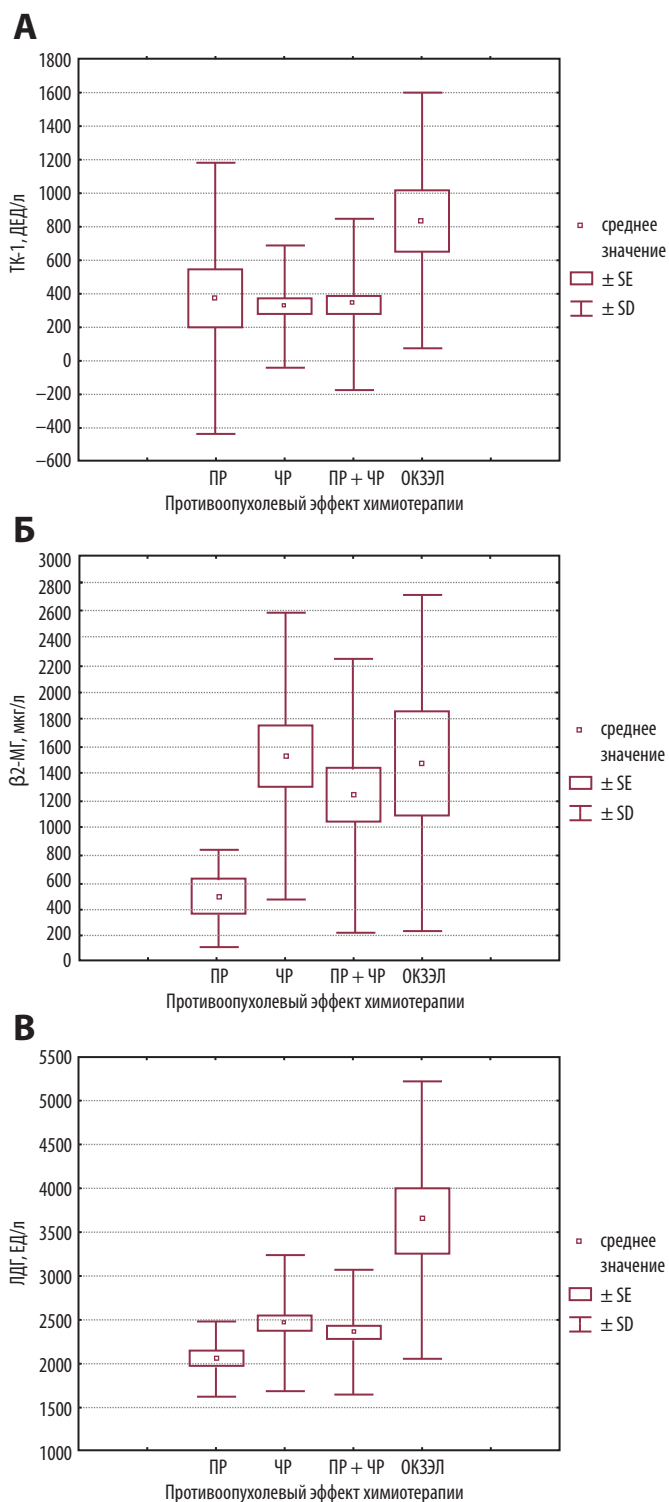


Рис. 1. Уровень тимидинкиназы-1 (А), β2-микроглобулина (Б) и лактатдегидрогеназы (В) у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина до начала лечения в сопоставлении с противоопухолевым эффектом химиотерапии (ПР, ЧР и ОКЗЭЛ) β2-МГ — β2-микроглобулин; SD — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка среднего; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 1. Baseline thymidine kinase-1 (A), β2-microglobulin (B), and lactate dehydrogenase (B) levels in patients with non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma relative to the antitumor effect of chemotherapy (CR, PR, and absence of clinically relevant effect) β2-MG — β2-microglobulin; SD — standard deviation; SE — standard error of the mean; ЛДГ — lactate dehydrogenase; ОКЗЭЛ — absence of clinically relevant effect; ПР — complete remission; ТК-1 — thymidine kinase-1; ЧР — partial remission.

Сходные закономерности были установлены для β2-МГ. Средние исходные уровни и значения медианы этого маркера были статистически значимо ниже у больных с ПР ($2042,0 \pm 96,6$ и 1940 мкг/л) и ЧР ($2458,9 \pm 105,0$ и 2260 мкг/л), чем при отсутствии эффекта ($3628,2 \pm 384,0$ и 3350 мкг/л соответственно). В ряду ПР—ЧР—ОКЗЭЛ доля случаев с исходно повышенным уровнем β2-МГ также увеличивалась ($20,0$ – $38,9$ – $70,6$ % соответственно) (см. табл. 1, рис. 1, Б).

Показатели ЛДГ (средние значения, медианы, а также частота превышения верхнего порогового уровня) в группе больных с ПР и ЧР практически не различались ($425,3 \pm 33,0$ ЕД/л, 376 ЕД/л и $32,4$ % vs $452,8 \pm 23,3$ ЕД/л, 388 ЕД/л и $34,5$ %), но были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ОКЗЭЛ ($646,1 \pm 60,8$ ЕД/л, 615 ЕД/л и $70,6$ % соответственно) (см. табл. 1, рис. 1, В).

Таким образом, более низкие исходные уровни всех трех маркеров (ТК-1, β2-МГ и ЛДГ) ассоциировались с большей вероятностью достижения после завершения ХТ противоопухолевого эффекта — ПР или ЧР.

Выявленные различия в исходных показателях ТК-1 и β2-МГ в группах больных с ПР, ЧР и ОКЗЭЛ (см. табл. 1) послужили основанием для индивидуального прогноза чувствительности к ХТ по исходному уровню маркеров.

Более детальный анализ полученных данных дал возможность выделить уровни ТК-1 и β2-МГ, позволяющие с большей долей вероятности выделить до начала лечения НХЛ и ЛХ с разной степенью чувствительности к ХТ (табл. 2).

Так, оказалось, что значения ТК-1 превышали 150 ДЕД/л, а β2-МГ — 2200 мкг/л у 100 и $94,1$ % пациентов с ОКЗЭЛ соответственно, только у 30 и 30 % — с ПР, у $60,3$ и $51,9$ % — с ЧР соответственно (см. табл. 2). Уровень ТК-1 был ниже выбранного порогового значения у 70 % больных с ПР, а при ЧР — у $39,7$ %. β2-МГ оказался ниже 2200 мкг/л у 70 % пациентов с ПР и у $48,2$ % — с ЧР. Таким образом, у большей части больных НХЛ и ЛХ, имевших до лечения значения ТК-1 и/или β2-МГ ниже пороговых (150 ДЕД/л для ТК-1 и 2200 мкг/л для β2-МГ), достигнуты ПР (85 %) или ЧР ($63,8$ %) по окончании ХТ (см. табл. 2). Следовательно,

Таблица 2. Прогностически значимые исходные уровни тимидинкиназы-1 и β2-микроглобулина у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина с различным противоопухолевым эффектом химиотерапии

Уровень маркеров	Противоопухолевый эффект химиотерапии			
	ПР, n = 20	ЧР, n = 58	ПР + ЧР, n = 78	ОКЗЭЛ, n = 17
TK < 150 ДЕД/л	14/20 (70,0 %)	23/58 (39,7 %)	37/78 (47,4 %)	0/17 (0,0 %)
β2-МГ < 2200 мкг/л	14/20 (70,0 %)	26/54 (48,2 %)	40/74 (54,1 %)	1/17 (5,9 %)
TK-1 > 150 ДЕД/л	6/20 (30,0 %)	35/58 (60,3 %)	41/78 (52,6 %)	17/17 (100,0 %)
β2-МГ > 2200 мкг/л	6/20 (30,0 %)	28/54 (51,9 %)	34/74 (45,9 %)	16/17 (94,1 %)
TK-1 < 150 ДЕД/л или β2-МГ < 2200 мкг/л	17/20 (85,0 %)	37/58 (63,8 %)	54/78 (69,2 %)	1/17 (5,9 %)

β2-МГ — β2-микроглобулин; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ЧР — частичная ремиссия.

уровни ТК-1 < 150 ДЕД/л и β2-МГ < 2200 мкг/л у первичных больных НХЛ и ЛХ могут служить факторами прогноза эффективности ХТ (высокой вероятности достижения ПР или ЧР).

На втором этапе работы был проведен анализ уровней ТК-1, β2-МГ и ЛДГ у больных НХЛ и ЛХ после 6–8 курсов ХТ в сравнении с противоопухолевым эффектом лечения (табл. 3, рис. 2).

Средние уровни и медианы ТК-1 у больных с ПР (485,3 ± 135,0 и 595,8 ДЕД/л) были ниже, чем при ЧР (1524,7 ± 248,7 и 1383,2 ДЕД/л) и ОКЗЭЛ (1472,6 ± 393,8 и 1133,5 ДЕД/л). Значение медиан ТК-1 в этих группах после 6–8 курсов ХТ были близки к соответствующим им средним значениям. Доля случаев превышения ДУ оказалась близкой к 100 % при ЧР и ОКЗЭЛ и составила 85,7 % в группе больных с ПР (см. табл. 3, рис. 2, А). Таким образом, все случаи с уровнем ТК-1 (после завершения лечения) в пределах референсных значений встречались только при достижении ПР.

Средние уровни β2-МГ после завершения ХТ увеличивались в ряду ПР–ЧР–ОКЗЭЛ (1941,3 ± 107,1–2368,9 ± 159,9–2940,0 ± 429,4 мкг/л соответственно), равно как и значения медиан (1935–2210–2660 мкг/л соответственно) и доля случаев превышения ДУ (12,5–38,9–60 % соответственно). При этом как средние уровни, так и медианы β2-МГ у больных с ПР и ЧР не превышали пороговых значений маркера. Таким образом, нормализация уровня β2-МГ после завершения ХТ чаще была связана с достижением клинически значимого ответа на лечение — ПР или ЧР (см. табл. 3, рис. 2, Б).

Во всех 3 клинических группах больных (ПР, ЧР и ОКЗЭЛ) средние уровни ЛДГ (455,3 ± 42,3, 507,0 ± 38,5 и 548,2 ± 42,4 ЕД/л соответственно) и ее медианы (419, 523 и 536 ЕД/л соответственно) оказались близкими. В то же время необходимо отметить, что доля случаев превышения порогового значения в группе больных с ОКЗЭЛ была выше, чем у пациентов с ПР (70 vs 37,5 % соответственно), и практически не отличалась от таковой в группе с ЧР (72,2 %).

При сравнении данных табл. 1 и 3 очевидно, что уровни ТК-1 (как средние значения, так и медианы) после

6–8 курсов ХТ во всех клинических группах (ПР, ЧР, ОКЗЭЛ) повышались, в то время как уровни β2-МГ, ЛДГ до и после лечения изменялись незначительно.

Далее была проанализирована динамика изменений ТК-1, β2-МГ и ЛДГ (относительно их исходных уровней) в процессе ХТ у больных НХЛ и ЛХ разных клинических групп (рис. 3).

Выявлены существенные различия в динамике ТК-1 при достижении ПР и ЧР в сравнении с их отсутствием. В том случае, если при ОКЗЭЛ наблюдалось медленное повышение маркера, то в объединенной группе с ПР и ЧР после 1-го курса отмечалось резкое повышение уровня ТК-1 с постепенным последующим его снижением в динамике (см. рис. 3, А).

Иная картина наблюдалась при сходном анализе кривых для β2-МГ. Как в группе больных с ПР и ЧР, так и при ОКЗЭЛ после первых курсов ХТ происходило некоторое снижение уровня маркера и далее на протяжении всего лечения отмечались его колебания вокруг этого достигнутого уровня. Можно лишь заметить, что при ОКЗЭЛ vs ПР + ЧР снижение уровня маркера после начала ХТ было несколько (примерно на 15 %) более выраженным (см. рис. 3, Б).

Для ЛДГ также не было выявлено принципиальных различий в динамике средних уровней маркера в процессе ХТ в обеих клинических группах. После 1-го курса ХТ происходило незначительное снижение уровня маркера, а затем постепенное его повышение. Единственным отличием между группами в динамике ЛДГ было то, что при ПР и ЧР данный показатель на протяжении всех курсов ХТ, начиная со второго, несколько (≤ 10–15 %) превышал исходный уровень, а в группе с ОКЗЭЛ был несколько (10–15 %) ниже его исходных значений (см. рис. 3, В).

Анализ индивидуальных кривых динамики всех трех маркеров у больных с различной эффективностью лечения, оцененной после завершения ХТ, позволил выявить лишь одну закономерность в прогностическом аспекте. Возрастание уровня ТК-1 после 1-го курса более чем в 4 раза от исходного значения позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать эффективность ХТ, т. е. достижение ПР или ЧР. Необходимо отметить, что

Таблица 3. Уровень тимидинкиназы-1, β2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина после 6–8 курсов химиотерапии

Уровень маркеров		Противоопухолевый эффект химиотерапии			
		ПР, n = 8	ЧР, n = 18	ПР + ЧР, n = 26	ОКЗЭЛ, n = 10
ТК-1, ДУ 50 ДЕД/л	Среднее значение ± SE	485,3 ± 135,0 p = 0,061	1524,7 ± 248,7 p = 0,907	1233,7 ± 204,7 p = 0,561	1472,6 ± 393,8
	Медиана	595,8	1383,2	959,7	1133,5
	Доля случаев превышения ДУ, %	85,7	100,0	96,0	100,0
β2-МГ, ДУ 800–2400 мкг/л	Среднее значение ± SE	1941,3 ± 107,1 p = 0,059	2368,9 ± 159,9 p = 0,147	2237,3 ± 120,8 p = 0,038	2940,0 ± 429,4
	Медиана	1935	2210	2060	2660
	Доля случаев превышения ДУ, %	12,5	38,9	30,8	60,0
ЛДГ, ДУ 225–450 ЕД/л	Среднее значение ± SE	455,3 ± 42,3 p = 0,145	507,0 ± 38,5 p = 0,503	491,1 ± 29,6 p = 0,302	548,2 ± 42,4
	Медиана	419,0	523,0	479,5	536,0
	Доля случаев превышения ДУ, %	37,5	72,2	61,5	70,0

β2-МГ — β2-микроглобулин; SE — стандартная ошибка среднего; ДУ — дискриминационный уровень; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ЧР — частичная ремиссия.

Критерий значимости p у больных с ПР, ЧР vs. ОКЗЭЛ.

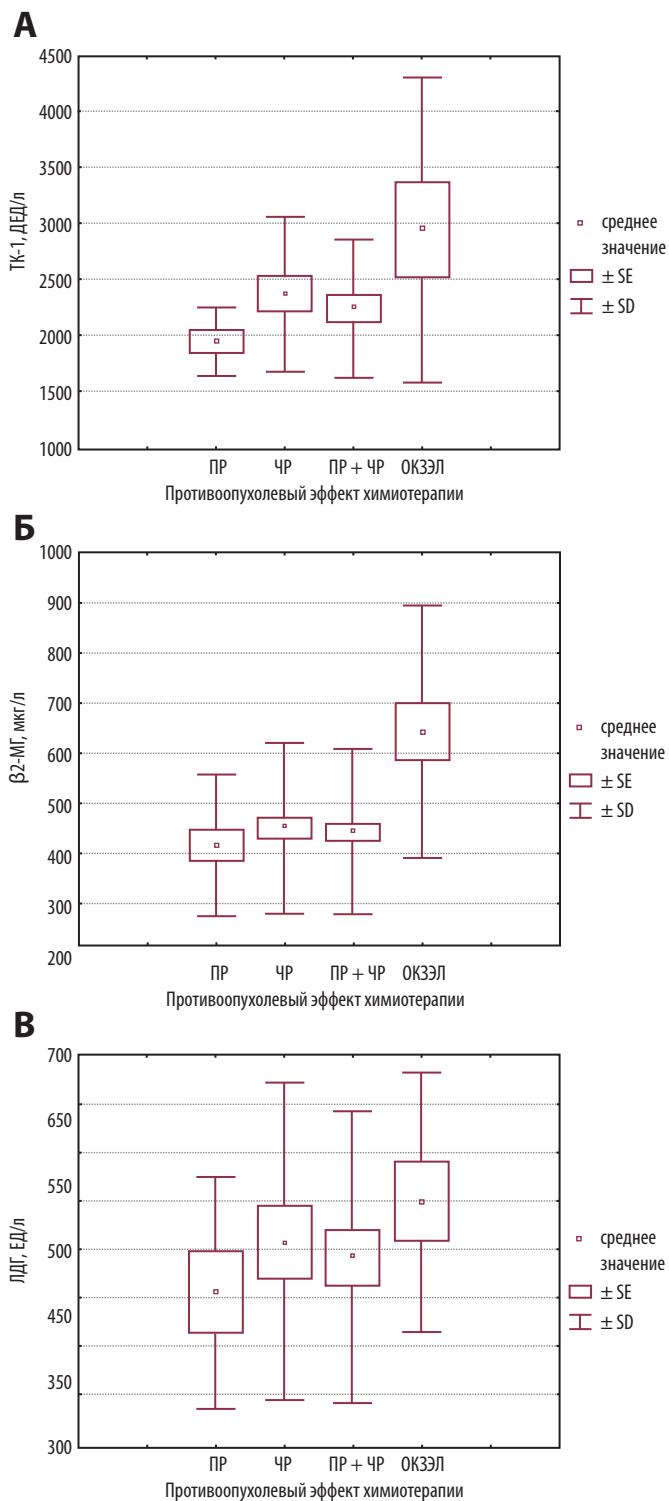


Рис. 2. Уровень тимидинкиназы-1 (А), β2-микроглобулина (Б) и лактатдегидрогеназы (В) у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина с различным противоопухолевым эффектом (ПР, ЧР, ОКЗЭЛ) после 6–8 циклов химиотерапии β2-МГ — β2-микроглобулин; SD — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка среднего; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Thymidine kinase-1 (a), β2-microglobulin (b), and lactate dehydrogenase (b) levels in patients with non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma with different antitumor effects (CR, PR, and absence of clinically relevant effect) after 6–8 cycles of chemotherapy β2-MG — β2-microglobulin; SD — standard deviation; SE — standard error of the mean; ЛДГ — lactate dehydrogenase; ОКЗЭЛ — absence of clinically relevant effect; ПР — complete remission; ТК-1 — thymidine kinase-1; ЧР — partial remission.

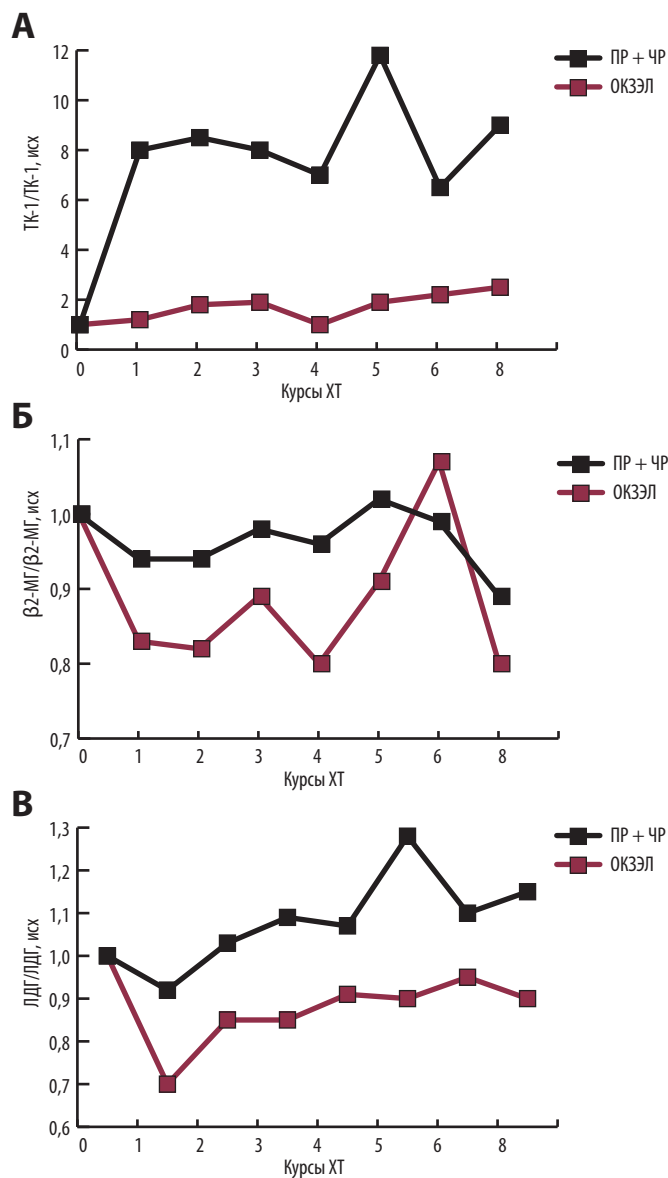


Рис. 3. Динамика изменений (относительно исходных значений) уровня тимидинкиназы-1 (А), β2-микроглобулина (Б) и лактатдегидрогеназы (В) в процессе химиотерапии у больных с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина с различным противоопухолевым эффектом химиотерапии (ПР + ЧР и ОКЗЭЛ)

β2-МГ — β2-микроглобулин; исх — исходно; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОКЗЭЛ — отсутствие клинически значимого эффекта лечения; ПР — полная ремиссия; ТК-1 — тимидинкиназа-1; ХТ — химиотерапия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 3. Thymidine kinase-1 (a), β2-microglobulin (b), and lactate dehydrogenase (b) levels dynamics (versus baseline) in patients with non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma with different antitumor effects (CR, PR, and absence of clinically relevant effect) during chemotherapy

β2-МГ — β2-microglobulin; исх — baseline; ЛДГ — lactate dehydrogenase; ОКЗЭЛ — absence of clinically relevant effect; ПР — complete remission; ТК-1 — thymidine kinase-1; ХТ — chemotherapy; ЧР — partial remission.

сходные данные о прогностической значимости направленности изменения уровня ТК-1 при раке легкого были доложены на международном конгрессе ISOBM-2014 [13]. Так, авторами было установлено, что повышение ТК-1 > 2 раз относительно исходного уровня после 2-го курса ХТ является надежным признаком химиочувствительности опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ уровней ТК-1, $\beta 2$ -МГ и ЛДГ у 95 первичных больных НХЛ и ЛХ показал, что при более низких исходных значениях этих маркеров больше вероятность достижения ПР или ЧР после ХТ. Значения ТК-1 < 150 ДЕД/л и $\beta 2$ -МГ < 2200 мкг/л у первичных больных НХЛ и ЛХ могут служить факторами прогноза эффективности ХТ (высокой вероятности достижения ПР или ЧР).

Возрастание уровня ТК-1 после 1-го курса ХТ у пациентов, включенных в настоящее исследование, более чем в 4 раза в сравнении с исходным уровнем ассоциируется с достижением ПР или ЧР. Для $\beta 2$ -МГ и ЛДГ не установлено значимой связи между изменением их концентраций в сыворотке в процессе лечения и эффективностью ХТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТК-1 можно рассматривать в качестве маркера, пригодного для прогноза эффективности ХТ при НХЛ и ЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.К. Парилова, Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина.

Сбор и обработка данных: Н.К. Парилова, Н.С. Сергеева.

Предоставление материалов исследования: Н.К. Парилова, Н.Г. Тюрина.

Анализ и интерпретация данных: Н.К. Парилова, Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина.

Подготовка рукописи: Н.К. Парилова, Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, Н.Г. Тюрина, И.С. Мейснер.

Окончательное одобрение рукописи: Н.С. Сергеева, Н.Г. Тюрина.

Административная поддержка: Н.С. Сергеева, Н.Г. Тюрина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Павлова О.А., Тюрина Н.Г. Лимфома Ходжкина. Лимфопролиферативные опухоли. В кн.: Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 829–88.

[Pavlova OA, Tyurina NG. Hodgkin's lymphoma. Lymphoproliferative diseases. In: Chissov VI, Dar'yalova SL, eds. Onkologiya. Klinicheskie rekomendatsii. (Oncology. Clinical recommendations.) 2nd revised edition. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. pp. 829–88. (In Russ)]

2. Долгов В.В., Козлов А.В., Раков С.С. Лабораторная энзимология. М.: Витал Диагностика, 2002. С. 104–18.

[Dolgov VV, Kozlov AV, Rakov SS. Laboratornaya enzimologiya. (Laboratory methods in enzymology.) Moscow: Vital Diagnostiks Publ.; 2002. pp. 104–18. (In Russ)]

3. Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin-2 receptor, beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and erythrocyte sedimentation rate in children with Hodgkin's lymphoma. Scand J Immunol. 2009;70(5):490–500. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02313.x.

4. Shipp MA, Harrington DP, Andersen JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.

5. Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и их клиническое применение: Пер. с англ. М.: Лабора, 2007. 560 с.

[Dati F, Metzman E. Proteins. Laboratory testing and clinical use. Holzhelm; 2005. (Russ. ed.): Dati F, Metzman E. Belki. Laboratornye testy i ikh klinicheskoe primeneniye. Moscow: Labora Publ.; 2007. 560 p.]]

6. Votava T, Topolcan O, Holubec L Jr, et al. Changes of serum thymidine kinase in children with acute leukemia. Anticancer Res. 2007;27(4A):1925–8.

7. Chen F, Tang L, Xia T, et al. Serum thymidine kinase 1 levels predict cancer-free survival following neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of patients with locally advanced breast cancer. Mol Clin Oncol. 2013;1(5):894–902. doi: 10.3892/mco.2013.149.

8. Chen Y, Ying M, Chen YS, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. Int J Clin Oncol. 2010;15(4):359–68. doi: 10.1007/s10147-010-0067-4.

9. Pan ZL, Ji XY, Shi YM, et al. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(8):1193–9. doi: 10.1007/s00432-010-0769-z.

10. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Тюрина Н.Г. и др. Сывороточные уровни тимидинкиназы-1 (ТК-1) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012;1:33–8.

[Parilova NK, Sergeeva NS, Tyurina NG, et al. Serum thymidine kinase 1 (TK-1) levels in patients with lymphoproliferative disorders. Onkologiya. Zhurnal im PA Gertsena. 2012;1:33–8. (In Russ)]

11. Bogno A, Cortinois A, Grasseli G, et al. Thymidine kinase (TK) activity as a prognostic parameter of survival in lymphoma patients. J Biol Regul Homeost Agents. 1994;8(4):10.

12. Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: a brief report. J Thorac Oncol. 2014;9(10):1568–72. doi: 10.1097/jto.0000000000000276.

13. Nisman B, Nchushtan H, Biran H, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in prognosis and monitoring chemotherapy in lung cancer patients. Tumor Biol. 2014;35(1):22–3. doi: 10.1097/jto.0000000000000276.