



А.В. Каджоян, А.П. Колесник

Прогностическое значение онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА у больных с местно распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, онкомаркеры, выживаемость, прогноз.

Несмотря на значительный прогресс в лечении немелкоклеточного рака легкого, в течение последнего десятилетия отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости больных с данной патологией. Прогностические факторы играют важную роль при планировании лечения пациентов с раком легкого. Проведено исследование прогностической значимости онкомаркеров CYFRA 21-1, РЭА у больных с немелкоклеточным раком легкого III, IV стадий и взаимосвязи уровня прогностических маркеров в сыворотке крови с клиническими характеристиками больных. Обнаружено, что объективный эффект является прогностическим суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью (HR=1,99, p=0,001). Результаты исследования показали также достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов химиотерапии, по сравнению с больными, у которых после указанного лечения CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04).

Прогностичне значення онкомаркерів CYFRA 21-1 і РЕА у хворих на місцево поширений і метастатичний недрібноклітинний рак легені

А.В. Каджоян, О.П. Колесник

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні недрібноклітинного раку легені, протягом останнього десятиліття спостережено лише незначне поліпшення виживаності хворих із зазначеною патологією. Прогностичні фактори відіграють важливу роль при плануванні лікування пацієнтів з раком легені. Виконано дослідження прогностичної значущості онкомаркерів CYFRA21-1, РЕА з недрібноклітинним раком легені III, IV стадій і взаємозв'язку рівня прогностичних маркерів у сироватці крові з клінічними характеристиками хворих. Виявлено, що об'єктивний ефект є прогностичним сурогатним маркером клінічної користі, оскільки пов'язаний з кращою виживаністю (HR=1,99, p=0,001). Результати здійсненого дослідження також показали достовірно кращу виживаність хворих, у яких відзначено зменшення вмісту CYFRA 21-1 у крові після двох курсів хіміотерапії, порівняно з хворими, у яких після зазначеного лікування рівень CYFRA 21-1 не змінився або збільшився (p=0,04).

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, онкомаркери, виживаність, прогноз.

The prognostic value of tumor markers CYFRA 21-1 and CEA in patients with locally advanced and metastatic small cell lung cancer

A.V. Kadzhoyan, A.P. Kolesnik

Despite significant progress in the treatment of non-small cell lung cancer a slight improvement in survival such patients has been noted during the last decade. Prognostic factors play an important role in treatment planning of patients with lung cancer. A study of the prognostic significance of tumor markers CYFRA 21-1, CEA in patients with III, IV stages of non-small cell lung cancer and the connection of prognostic markers level in the serum with patients' clinical characteristics were carried out. Objective effect was revealed to be a prognostic surrogate marker of clinical benefit because was associated with better survival (HR=1,99, p=0,001). The results of our study also showed a significantly better survival in patients who had a decrease of blood serum CYFRA 21-1 level after 2 courses of chemotherapy, compared with patients which had the same or elevated blood serum CYFRA 21-1 level after mentioned treatment (p=0.04).

Key words: non-small cell lung cancer, tumor markers, survival, prognosis.

Рак легкого на сегодня остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием (1,6 млн новых случаев ежегодно) после немеланомного рака кожи и ведущей причиной онкологической смертности (1,4 млн случаев ежегодно) [1]. Проблема своевременной диагностики злокачественных новообразований (ЗН) легких не решена до настоящего времени. Практически у 2/3 первично обнаруженных больных раком легкого (РЛ) диагностируется III и IV стадии заболевания, в связи с чем подавляющее большинство из них получает консервативное лечение. Несмотря на значительный прогресс в лечении немелкоклеточного рака

легкого (НМКРЛ), в течение последнего десятилетия отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости больных с данной патологией [2]. Выживаемость больных при нерезектабельном и метастатическом РЛ остается низкой. Так, при наличии отдаленных метастазов или опухолевого плеврита 5-летняя выживаемость не превышает 1–2% [3]. Частота полной ремиссии при использовании максимально активных лечебных программ не превышает 5% [4].

Прогностические факторы играют важную роль при планировании лечения пациентов с РЛ. Например, известно, что выживаемость пациентов тесно связана

с возрастом, потерей веса, общим статусом пациента (ECOG), стадией заболевания, гистологическим вариантом, иммуногистохимическим профилем и степенью дифференцировки опухоли на момент постановки диагноза НМКРЛ [3,5]. Однако, ввиду гетерогенности прогностических маркеров, требуется осведомленность о наиболее значимых стратификационных факторах с целью индивидуализации лечения больных с НМКРЛ [6]. Определение опухолевых маркеров в сыворотке крови у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций в настоящее время широко используется для скрининга, ранней и дифференциальной диагностики опухолей, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимого лечения (в т.ч. для своевременной коррекции лечебной тактики). Применение опухоль-ассоциированных маркеров также оправдано при длительном наблюдении за больными с целью раннего доклинического обнаружения рецидива и генерализации заболевания, а также получения прогностической информации [7–10].

В настоящее время Европейской группой по онкомаркерам (EGTM) для диагностики и контроля эффективности лечения НМКРЛ рекомендовано применять CYFRA 21-1 и РЭА [11]. Однако тесты на определение содержания данных онкомаркеров в крови больного имеют ограниченное значение, т.к. являются малочувствительными и не заменяют клинические и гистологические методы исследования в диагностике РЛ. Тем не менее, они могут быть полезны для обнаружения больных с ранними стадиями РЛ и выработки стратегии лечения НМКРЛ [3,12]. Все больше исследователей, изучающих точки приложения онкомаркеров НМКРЛ, подчеркивают клиническую значимость совместного определения CYFRA 21-1 и РЭА с целью предсказания эффективности лечения и прогноза у пациентов с местно распространенным и метастатическим НМКРЛ [12–15]. В связи с тем, что эти данные противоречивы и в настоящее время нет четких стандартов применения онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА у больных с НМКРЛ III и IV стадиями, необходимы дальнейшие исследования онкомаркеров у больных с запущенным НМКРЛ. После рассмотрения надежности прогностической информации онкомаркеров у больных с местно распространенным и метастатическим НМКРЛ, следующим шагом будет определение вопроса, как интегрировать эту информацию в терапевтическое решение [6].

Цель работы

Определение прогностической ценности онкомаркеров CYFRA 21-1, РЭА у больных с НМКРЛ III, IV стадий, а также взаимосвязи уровня маркеров в сыворотке крови с клиническими характеристиками больных.

Пациенты и методы исследования

С апреля 2011 по март 2013 года 85 больных с III и IV стадиями НМКРЛ приняли участие в исследовании, которое проводили на базе торакального отделения Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Иммунологическое исследование онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА до начала лечения проведено у 85 и 80 пациентов соответственно. У 27 пациентов CYFRA 21-1 и РЭА были также определены и после 2 курсов химиотерапии. Уровень CYFRA 21-1 и РЭА

в сыворотке крови считали повышенным, если он был $\geq 3,3$ и $\geq 9,8$ нг/мл соответственно (на основе данных предыдущих публикаций [5,15,16,]). Для оценки уровня РЭА в сыворотке крови пациента использовали иммунохимический метод с электрохемиллюминесцентной детекцией (ECLIA). Исследование проводили на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA), с использованием реагента L2KCE6. Для определения уровня содержания CYFRA 21-1 в сыворотке крови больного проводили иммуноферментный анализ с использованием антитела Anti-CYFRA 21-1 (DRG Instruments GmbH, Germany) по методологии, описанной в руководстве к определению данного маркера.

В исследовании приняли участие 76 (89%) мужчин и 9 (11%) женщин. Средний возраст больных – 61 (95%, ДИ; 59,1–62,3) год. III стадия зарегистрирована у 28 (33%) человек, IIIБ и IV стадии – у 21 (25%) и 36 (42%) больных соответственно. Общее состояние пациентов по ECOG соответствовало 0–2 баллам. Все пациенты получили стандартное химиотерапевтическое лечение первой линии, от 2 до 6 курсов (по показаниям часть пациентов получила химиотерапию второй линии). 55 (65%) больным наряду с традиционной химиотерапией проводили гормональную терапию тамоксифеном в высоких дозах. Пациенты с IIIА и IIIБ стадиями НМКРЛ получали лучевую терапию по стандартной методике. Схемы химиотерапии, методику лучевого лечения и гормонотерапию не уточняем, поскольку целью нашего исследования являлось не определение изменения уровня онкомаркеров в зависимости от методики, схемы терапии, а определение их прогностической значимости независимо от дизайна исследования и конкретного вида лечения.

Все больные имели измеряемые опухолевые очаги, ответ опухоли на лечение после каждого двух курсов оценивали по критериям RECIST.

Средний период наблюдения составил 13 месяцев. Для контроля за выживаемостью больных использовали метод прямого контакта с пациентом, а также данные областного канцер-регистра.

Оценка содержания в крови онкомаркеров (CYFRA 21-1 и РЭА) в зависимости от различных клинических характеристик анализируемой группы пациентов проведена с помощью сравнения средних двух независимых выборок и One way Anova анализа. Определение прогностической значимости клинических факторов пациентов производили с помощью Cox-регрессионного анализа. Показатели общей выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплан-Майера. Разницу в выживаемости отдельных групп оценивали с помощью log-rank критерия. Доверительный интервал – 95%, уровень значимости определен как $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 17,0.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки взаимосвязи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА и клинических характеристик представлены в *таблице 1*.

Как видно из таблицы, не обнаружено влияние пола, возраста, локализации опухоли, стадии заболевания, проведения лучевой терапии и объективного эффекта

Таблица 1

Связь клинических факторов с уровнем CYFRA 21-1 и РЭА в крови

Клиническая характеристика	CYFRA 21-1			РЭА		
	n	M±m	p	n	M±m	p
Пол						
Мужчины	77	8,6±1,3	0,84	72	11,6±2,2	0,46
Женщины	8	7,8±3,5		8	6,7±1,6	
Возраст						
≤ 59 лет	35	6,7±1,6	0,37	32	13,3±4,2	0,14
60-74 лет	48	10,1±1,8		46	8,7±1,4	
≥ 75 лет	2	5,1±4,2		2	31,1±24,6	
Форма						
Периферический	19	7,2±2,2	0,55	19	13,5±3,3	0,49
Центральный	66	8,9±1,5		61	10,3±2,4	
Лучевая терапия						
Проведена	49	9,2±1,7	0,34	44	10,9±3,0	0,92
Не проведена	36	6,9±1,4		36	11,3±2,3	
Стадия						
IIIA	25	7,2±2,2	0,61	26	7,2±1,8	0,06
IIIB	25	10,7±2,6		22	7,4±2,2	
IV	35	11,4±3,8		32	16,7±4,3	
RECIST						
Стабилизация	48	9,1±1,7	0,11	45	12,1±3,0	0,45
Регрессия	18	6,5±1,8		16	7,9±2,9	
Прогрессия	12	19,4±10,3		10	17,3±6,1	

после двух курсов ПХТ на уровни онкомаркеров в сыворотке крови. Однако отмечена тенденция к повышению уровня РЭА (p=0,06) при повышении стадии заболевания.

В таблице 2 отражены результаты многофакторного Соx регрессионного анализа, который показал, что пол, возраст пациентов, локализация опухоли, стадия заболевания, а также уровни CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови достоверно не влияют на общую выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ.

В ходе Соx регрессионного анализа отмечена независимая прогностическая значимость наличия объективно-

Таблица 2

Прогностическое значение клинических характеристик и уровня онкомаркеров у больных с НМКРЛ III, IV стадий

Фактор	Категория	Hazard ratio	Значение p
Пол	мужчины женщины	2,02	0,14
Возраст	≤ 59 лет 60–74 года ≥ 75 лет	0,79	0,45
Локализация	центральный периферический	0,85	0,67
стадия	IIIA IIIB IV	0,87	0,48
Лучевая терапия	проведена не проведена	0,86	0,66
Объективный эффект	стабилизация частичная регрессия прогрессия	1,99	0,001
CYFRA 21-1	≤ 3,3 > 3,3	1,01	0,07
РЭА	≤ 9,8 > 9,8	1,01	0,21

го эффекта после двух курсов ПХТ (HR=1,99, p=0,001). Также обнаружено пограничное прогностическое значение уровня в крови CYFRA 21-1 (HR=1,01, p=0,07).

Несмотря на близкие к достоверным данные о прогностической ценности CYFRA 21-1, полученные при Соx регрессионном анализе, сравнение общей выживаемости больных с высоким (>3,3 нг/мл) и низким (≤3,3 нг/мл) уровнем CYFRA 21-1 в крови при помощи метода Каплана-Майера не обнаружило клинически значимой разницы (p>0,05). Медиана выживаемости больных с высокими значениями CYFRA 21-1 до начала лечения составила 9,0±0,9, а с низким уровнем онкомаркера – 10,0±0,87 месяцев (рис. 1).

Не отмечена разница также при сравнении общей выживаемости пациентов с высоким (>9,8 нг/мл) и низким (≤9,8 нг/мл) уровнем РЭА в сыворотке крови до начала лечения (p>0,05). Медиана выживаемости больных с высокими значениями РЭА составила 9,8±0,7, а с низким уровнем онкомаркера – 9,9±0,7 месяцев (рис. 2).

Несмотря на отсутствие корреляционной связи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови с общей выживаемостью до начала консервативного лечения, на рис. 3 показана достоверно лучшая выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ (медиана выживаемости не достигнута, одногодичная выживаемость составила 68%) по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (медиана выживаемости составила 6 месяцев, показатель одногодичной выживаемости не получен) (p=0,04).

Не показал прогностическую значимость и уровень РЭА в сыворотке крови, который определяли до начала лечения, а также после двух курсов ПХТ (рис. 4).

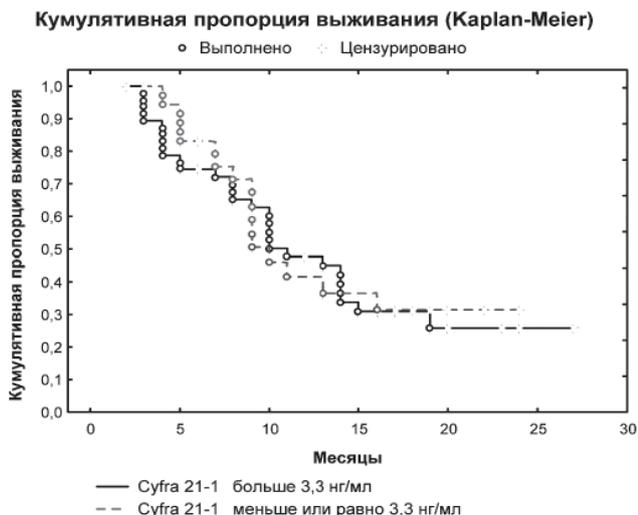


Рис. 1. Выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ с различным содержанием онкомаркера CYFRA 21-1 в сыворотке крови.

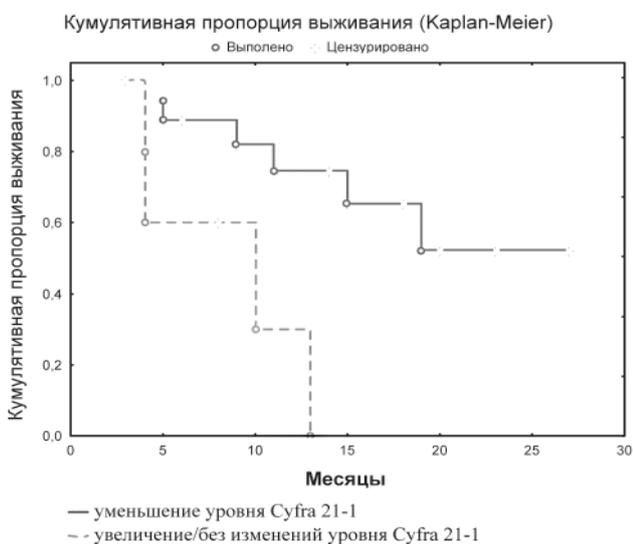


Рис. 2. Выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ с различным содержанием онкомаркера РЭА в сыворотке крови.

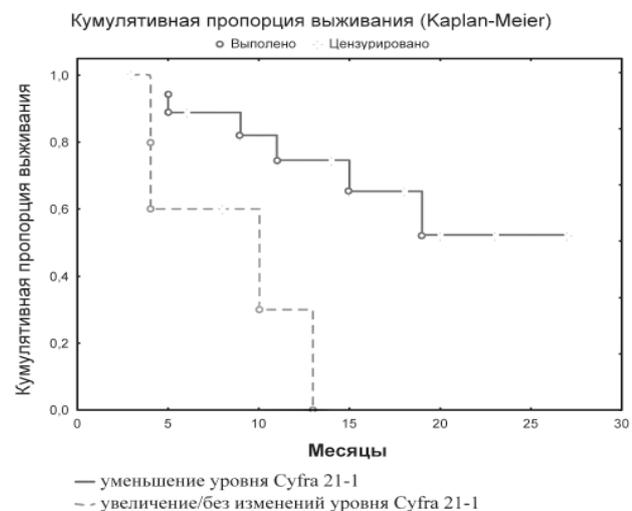


Рис. 3. Выживаемость больных при повышении или снижении уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови после 2 курсов ПХТ.

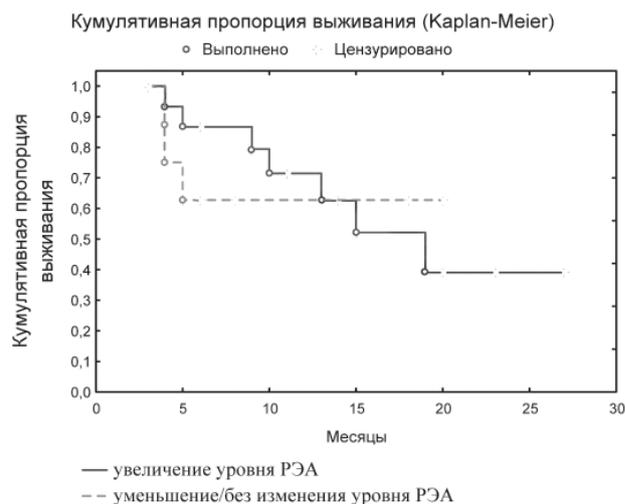


Рис. 4. Выживаемость больных при повышении или снижении уровня РЭА в сыворотке крови после двух курсов ПХТ.

Медиана выживаемости, одногодичная выживаемость в группе больных со снижением уровня РЭА после лечения составила 15,7 месяцев и 63% соответственно. Одногодичная выживаемость в группе больных, у которых после двух циклов химиотерапии уровень РЭА не изменился или увеличился, составила 62%, а медиана выживаемости не достигнута ($p=0,78$).

В настоящее время вопрос о предиктивном и прогностическом значении онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови у больных НМКРЛ III и IV стадиями остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. При оценке связи клинических факторов с уровнем CYFRA 21-1 и РЭА в крови отмечена тенденция к повышению уровня РЭА ($p=0,06$) при повышении стадии заболевания. Отсутствие достоверной связи поздних стадий заболевания с уровнем в крови CYFRA 21-1 и РЭА приводит также Volmer и соавт. [16].

Объективный ответ (ОЭ) химиотерапии является суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью. Мониторинг ОЭ после проведения химиотерапии имеет важное значение для оценки прогноза и планирования дальнейшего лечения [17]. В ходе Cox регрессионного анализа отмечена независимая прогностическая значимость наличия объективного эффекта после двух курсов ПХТ ($HR=1,99$, $p=0,001$).

Во многих публикациях рассматривается вопрос об оценке эффективности лечения НМКРЛ по динамике уровней РЭА и CYFRA 21-1. Так, Li L. и соавт. (2005 г.) показали, что у пациентов с распространенным процессом при достижении частичной регрессии опухолевого процесса (критерии RECIST) уровень РЭА снижался в 68,4% случаев, уровень CYFRA 21-1 – в 88,9% случаев [13]. При прогрессировании заболевания не зарегистрировано ни одного случая снижения уровня онкомаркеров, показатель РЭА возрастал в 59,4% случаев, показатель CYFRA 21-1 – в 76,2% случаев. Уменьшение концентрации CYFRA 21-1 в крови в динамике лечения рассматривается как благоприятный фактор, указывающий на объективный эффект и лучшую выживаемость у пациентов с распространенными формами НМКРЛ

[14,15]. С другой стороны, Namzaoui и соавт. (1997) не наблюдали корреляции между объективным эффектом и ответом маркера CYFRA 21-1 в исследовании 63 пациентов с НМКРЛ III и IV стадий [18]. Проследить связь «ответа» CYFRA 21-1 и РЭА с объективным эффектом в проведенном исследовании не представлялось возможным ввиду недостаточного количества больных и периода наблюдения.

По данным Barlési F. и соавт. (2004) [15], Robin T. Vollmer et al. (2003) [16], а также согласно результатам других крупных исследований [14,17], у пациентов с нерезектабельным НМКРЛ повышенный уровень сывороточного CYFRA 21-1 и РЭА до начала лечения является независимым негативным прогностическим фактором. При помощи Cox регрессионного анализа в настоящем исследовании обнаружено пограничное прогностическое значение уровня в крови CYFRA 21-1 (HR=1,01, p=0,07).

Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови с общей выживаемостью до начала консервативного лечения, результаты проведенного исследования доказывают достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ, по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04).

Представляется возможным принятие клинических

решений на основе динамики онкомаркеров. Например, при отсутствии «ответа» CYFRA 21-1 химиотерапия НМКРЛ может быть остановлена после двух курсов либо назначена ПХТ второй линии даже без радиологической оценки ввиду низкой выживаемости таких больных и очень низкой вероятности объективного ответа [17]. Тем не менее, необходима валидация этой информации перед ее применением в клинической практике.

Выводы

Обнаружено, что объективный эффект является прогностическим суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью (HR=1,99, p=0,001). В свою очередь, мониторинг ОЭ после проведения инициальных курсов ПХТ имеет важное значение для оценки прогноза и планирования лечения.

Результаты исследования также показали достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ, по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04). Уменьшение концентрации CYFRA 21-1 в крови в динамике лечения рассматривается как благоприятный фактор, указывающий на лучшую выживаемость у пациентов с распространенными формами НМКРЛ. Изменения в значениях CYFRA 21-1 после инициальной химиотерапии также могут быть использованы в предсказании терапевтического эффекта в тех случаях, когда визуальная оценка лечебного эффекта затруднена.

Список литературы

1. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
2. Рак легкого / [Пер. с англ.; под ред. П. Логригана]. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 196 с.
3. Kostas D. Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Patients with Lung Cancer / Kostas D. Hatzakisa, Marios E. Froudarakisa et al. // Respiration. – 2002. – Vol. 69. – P. 25–29.
4. Консервативное лечение рака легкого / [Под ред. В.А. Горбуновой]. – М.: «Литтерра», 2005. – 128 с.
5. Song L.H. Prognostic factors in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer / Song L.H., Song X.R., Liu M.Q., Zhang X.Q., Zheng L., Li XJ, Liu PX // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2004. – Vol. 26. – P. 345–348.
6. Pujol J.L. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. / J.L. Pujol, O. Molinier, W. Ebert W et al. // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 2097–2105.
7. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines / S. Sharma // Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2009. – Vol. 30. – P. 1–8.
8. Waxman J. Tumor markers / J. Waxman // Quart. J. Med. – 1995. – Vol. 88. – P. 233–241.
9. Sturgeon C. NACB: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic: Quality requirements 2008 [Section 2] / C. Sturgeon, E. Hammond, S.L. Chang et al. – Режим доступа: <http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/3CAF1DC0-2E83-4BB1-8517>
10. Sokoll L.J. Clinical chemistry: Tumor markers / L.J. Sokoll, D.W. Chan. // Clinical Oncology. 3rd ed. – Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2004.
11. Рекомендации EGTM (European Group on Tumour Markers) – Пе- жим доступу: <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/index2.html>
12. Uchikov A. Diagnostic value of the serum tumor markers CEA and CYFRA 21-1 in patients with non-small cell lung cancer / Uchikov A., Dimitrov I., Terzieva D., Mateva N., Kuznanova D., Batashki A. // Khirurgiia (Sofia). – 2008. – Vol. 3. – P. 18–20.
13. Li L. Clinical value of CEA and CYFRA21-1 as an assessment indicator of therapeutic efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients / L. Li, L.H. Song, S.C. Ding et al. // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2010. – Vol. 32. – P. 850–854.
14. Bo Jin. The Value of Tumor Markers in Evaluating Chemotherapy Response and Prognosis in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / Bo Jin, Ai-mi Huang, Run-bo Zhong, Bao-hui Han // Chemotherapy. – 2010. – Vol. 56. – P. 417–423.
15. Barlési F. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer / Barlési F., Gimenez C., Torre J.P., Doddoli C., Mancini J., Greillier L., Roux F., Kleisbauer J.P. // Respir Med. – 2004. – Vol. 98. – P. 357–362.
16. Robin T. Vollmer. Serum CYFRA 21-1 in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer / Robin T. Vollmer., Ramaswamy Govindan, Stephen L. Graziano, Gary Gamble, Jennifer Garst, Michael J. Kelley, Robert H. Christenson // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 17–28.
17. Ardizzoni A. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer / A. Ardizzoni, M.A. Cafferata, M. Tiseo et al. // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 2842–2849.
18. Hamazaoui A. Usefulness of longitudinal evaluation of Cyfra21-1 variations in advanced lung cancer / Hamazaoui A., Thomas P., Castelnaud O., Roux A., Roux F., Kleisbaner I.P. // Lung cancer. – 1997. – Vol. 16. – P. 191–202.

Сведения об авторах:

Каджоян А.В., аспирант каф. онкологии ЗГМУ.
Колесник А.П., к. мед. н., доцент каф. онкологии ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 10.05.2013 р.