

СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ В ДИАГНОСТИКАТА И ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ТУМОРИТЕ НА МЕДИАСТИНУМА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Р. Дребов¹, Ю. Стайкова², О. Бранков¹, Ф. Мартинова³

¹Секция по детска хирургия, МБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

²Клинична лаборатория, УСБАЛДБ – София

³Отделение по кръвопреливане и имуногенетика, МБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

SERUM TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MEDIASTINAL TUMORS IN CHILDREN

R. Drebov¹, J. Staikova², O. Brankov¹, F. Martinova³

¹Department of Pediatric Surgery, MHATEM "N. I. Pirogov"

²Clinical Laboratory, University Pediatric Hospital – Sofia

³Department of Transfusiology and Immunogenetics, MHATEM "N. I. Pirogov"

Резюме

Целта на настоящото съобщение е да се проучи мястото на серумните туморни маркери (ТМ) неврон-специфична енолаза (NSE), алфа-фетопротеин (AFP) и бета-хорион гонадотропин (BHCG) в предоперативната диагностика и следоперативния мониторинг при деца със злокачествени тумори на медиастинума. За период от 16 години (1989-2004) са изследвани за ТМ кръвните серуми на 30 деца с новообразувания на медиастинума. Пробите са тествани по ензимоимунологичния метод на системата Cobas EIA (Hoffman-La Roche). NSE е повишена предоперативно при злокачествени неврогенни тумори в 92.3% от всички случаи с високи стойности, при изследваните невробластоми – в 88.8%, а при ганглионевробластомите – в 57.1%. AFP и BHCG са повишени при половината случаи на изследваните герминативноклетъчни тумори. В следоперативния период при проследените рецидиви е установено в 1/2 от случаите повишение на серумните им нива. ТМ са увеличени предоперативно при солидни злокачествени новообразувания на медиастинума. Те са характерни за злокачествените неврогенни и герминативноклетъчните тумори. Тяхното проследяване в следоперативния период дава възможност за ранно откриване на рецидиви.

Ключови думи: серумни туморни маркери, неврон-специфична енолаза, алфа-фетопротеин, хорионгонадотропин, медиастинални тумори

Summary

The aim of this study is to determine the role of serum tumor markers (TM) neuron specific enolase (NSE), alpha-fetoprotein (AFP) and beta-human gonadotropin (BHCG) in the complex diagnosis and postoperative monitoring of malignant mediastinal tumors in children. For a period of 16 years (1989-2004), the serum taken from 30 children with mediastinal tumors was analyzed. We used the enzyme-immunological method of Cobas EIA system (Hoffman-La Roche). From all preoperative investigated children with elevated levels of NSE, nearly all children (92.3%) had malignant neurogenic tumors. In cases with neuroblastoma, the levels were elevated in 88.8%, and with ganglioneuroblastoma in 57.1%. The AFP and BHCG were elevated in 1/2 of patients with germ cell tumors. Postoperatively, half of the relapses were signed by high levels of TM. The use of TM is helpful in the preoperative diagnosis and in the early detection of postoperative relapses in children with mediastinal neoplasms.

Key words: serum tumor markers, neuron specific enolase, alpha fetoprotein, beta human gonadotropin, mediastinal tumors in children

Туморните маркери (ТМ) са вещества, синтезирани от определена туморна клетка в количество, откриваемо в циркулиращата кръв извън тумора, чрез които може да се постави предоперативна диагноза без хистологично изследване [7, 9, 12]. Те имат следното клинично приложение:

скрининг, диагностика, прогноза, мониториране на ефикасността на лечението, ранно откриване на рецидиви и метастази [1, 4, 11, 15]. ТМ, отнасящи се до диагностиката на детските тумори, са бета-хорион гонадотропинът (BHCG), неврон-специфичната енолаза (NSE) и алфа-

фетопротеинът (AFP) [2, 8, 10]. ВНСГ доказва наличието на трофобластни клетки, а AFP корелира с наличието на екстраембрионални мезобластни клетки (yolk sac tumor). Изследването на NSE в серума показва завишени стойности при деца с невробластоми (НБ), което я прави специфичен туморен маркер за тях.

Цел. Да се проучи мястото на серумните ТМ в предоперативната диагностика и следоперативния мониторинг при деца със злокачествени тумори на медиастинума.

Материал и методи

За период от 16 години (1989-2004) са изследвани за ТМ кръвните серуми на 30 деца с новообразувания на медиастинума. Пробите са тествани по ензимоимунологичния метод на системата Cobas EIA (Hoffman-La Roche) с реактиви на същата фирма с общ брой 57 серума, съответно за: AFP – 15, NSE – 31, и ВНСГ – 11. Серумите са изследвани в клиничната лаборатория при УСБАЛДБ – София.

Нормалните стойности по представената методика са следните: NSE – под 20 ng/ml, AFP – под 12.5 ng/ml, ВНСГ – под 5 ng/ml.

Всички пациенти са изследвани предоперативно. В следоперативния период системно са проследени децата с повишени ТМ и хистологично диагностицирани солидни злокачествени тумори.

Резултати

Локализацията на туморите е уточнена с методите на образната диагностика. Осем тумора са с разположение в предния и средния медиастинум (26.7%). С оглед на характерните локализации на туморите насочено са изследвани NSE, AFP и ВНСГ. Три новообразувания са с локализация в средния медиастинум, а в задния са разположени останалите 19 (63.3%). В тези случаи във връзка с най-честата локализация на невrogenните тумори насочено е изследвана NSE.

Проученият контингент болни се разпределя по групи на новообразуванията, както следва (табл. 1).

Нормални стойности на ТМ има общо при 16 деца, съответно с невrogenни тумори – 8, с малигнени лимфоми – 3, и 5 – с различни доброкачествени новообразувания.

Повишени стойности на ТМ са намерени при 14 пациенти (46.6% от всички изследвани). Те са установени изключително при **солидни злока-**

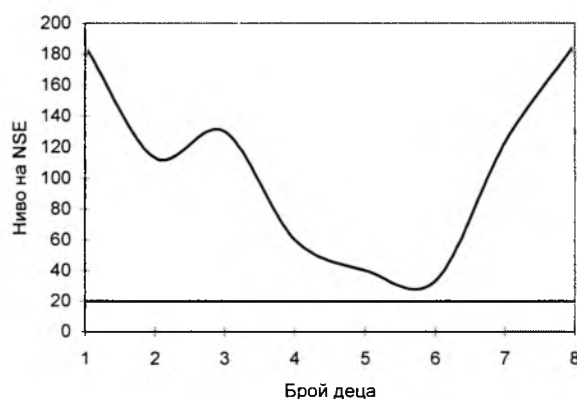
чествени новообразувания и представляват 63% от изследваните случаи с малигнени тумори на медиастинума. Диагностицирани са в различни хистологични групи.

Таблица 1. Изследвани ТМ при деца с медиастинални тумори

Вид на туморите	Изследвани деца	Повишени стойности
Невrogenни тумори	19	12
Герминативно-клетъчни тумори	4	2
Малигнени лимфоми	3	0
Други доброкачествени новообразувания	4	0

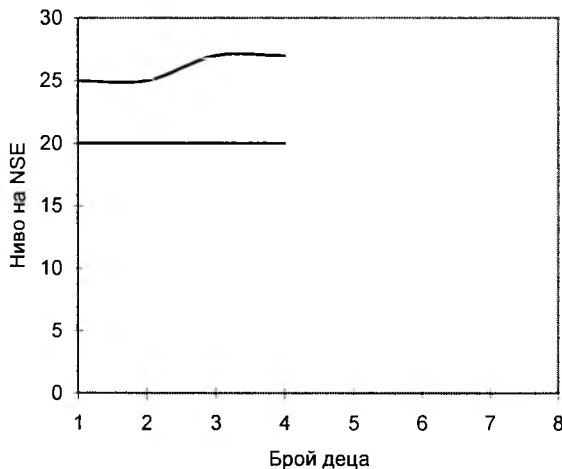
Невrogenни тумори – 12 от 19 изследвани са с повишени стойности на NSE – 63.2%. Предоперативно тя е определена общо в 28 случая. При 13 (46.4%) са установени завишени стойности. Дванадесет от тях са със злокачествени невrogenни тумори на медиастинума (ЗНТМ) (включен е един случай на примитивен невроектодермален тумор – PNET) – 92.3%, а едно дете е с герминативноклетъчен тумор (ГКТ). Завишени стойности на NSE при изследваните ганглионевробластоми (ГНБ) са установени в 57.1% от случаите, а при НБ – в 88.8%.

Стойностите на повишените нива при НБ и PNET са представена на фиг. 1. Видни са значително високите стойности. Средната стойност на NSE при тях е 108.55 ng/ml.



Фиг. 1. Предоперативно ниво на NSE-невробластомите

Кривата на нивата при ГНБ е леко повишена над нормата и е почти хоризонтална. Средната стойност при тях е 26.1 ng/ml (фиг. 2).



Фиг. 2. Предоперативно ниво на NSE-ганглионевробластомите

Всички случаи на маркер положителни НБ и PNET са диагностицирани в **III клиничен стадий**, като при 6 е проведена предоперативна химиотерапия. С ГНБ в III клиничен стадий е един, а във II – три.

ГКТ – 4, изследвани – 2, с повишени стойности – 1/2.

Нивата на AFP и ВНСГ са определяни при 11 деца с ТМ. Четири от тях са с ГКТ. При едно с малигнен тумор е намерено повишено ниво на AFP. Хистологично е установен смесен тератом с компонента на yolk sac tumor. Такива са и данните за ВНСГ, чиито стойности са повишени при дете с тератокарцином.

В следоперативния период стойностите на ТМ при децата с извършени тотални екстирпации са нормализирани, а в случаите с частични резекции остават повишени. При всички е проведена химиотерапия.

При три от четири случая с рецидиви са установени повишени ТМ в различни срокове след операцията. От тях едно дете е с НБ – повишена NSE, и две са с ГКТ – съответно повишени AFP и ВНСГ.

Обсъждане

Като субстанции, произведени от малигненни туморни клетки, серумните ТМ са завишени при някои злокачествени тумори в детската възраст [8, 11]. Високите нива на NSE, AFP и ВНСГ са специфични ТМ и за злокачествените солидни новообразувания на медиастинума. Туморите с такова разположение се характеризират с типична за различните хистоморфологични форми ло-

кализация. По тази причина при тумори в предния и средния медиастинум сме изследвали и трите туморни маркера. Това даде възможност да се диагностицира един PNET с такава локализация – факт, който е подчертан и в достъпната литература [3]. AFP е повишен при случай със смесен тератом, в който има yolk sac компонента, а ВНСГ – при тератокарцином. Неврогенните тумори са най-честите новообразувания на задния медиастинум. Най-значими от тях са злокачествените им форми – НБ и по-зрелите ГНБ. Това ни дава основание при новообразувания в задния медиастинум да изследваме нивата на серумната NSE. Нашето проучване показва, че повишените предоперативно стойности на серумната NSE са значими при ЗНТМ и са характерни за техния III клиничен стадий. При по-зрелите тумори ГНБ нивата са повишени порядко и са със значително по-ниски стойности. Изследванията доказват по-добрите качества на този ТМ в сравнение с проследяването на нивото на катехоламините в урината [5, 6, 13, 14]. Стойностите му могат да бъдат завишени и при тумора на Wilms, саркома на Ewing, както и при ГКТ [14]. Маркерът е положителен при 80% от новооткритите НБ и в 77% при локални рецидиви и метастази [14].

Положителните стойности на ТМ позволяват да се постави предоперативна диагноза без хистологично потвърждение и да се започне предоперативна химиотерапия с последваща операция [1, 12].

Изследването на ТМ в комбинация с образните методи значително повишава тяхната диагностична стойност.

Положителните ТМ са основание за ранно доказване с методите на образната диагностика на появата на следоперативните рецидиви, респективно на тяхното ранно лечение [4, 15]. При следоперативното проследяване се има предвид времето на полуживот на ТМ в серума, което при NSE е 24 часа, при ВНСГ – 6 часа, а при АФП – до 7 дни.

Изводи

1. Повишените серумни нива на NSE, AFP и ВНСГ са характерни ТМ за солидните злокачествени новообразувания на медиастинума.

2. Повишените предоперативно стойности на серумната NSE са специфични за невробластомите на медиастинума в 88.9%.

3. Завишените предоперативно нива на серумната NSE са характерни за III клиничен ста-

дий на злокачествените невrogenни тумори на медиастинума.

4. Повишените предоперативно стойности на серумните AFP и ВНСГ са характерни за злокачествените тератогенни тумори на медиастинума.

5. Нормализирането на ТМ след операция потвърждава радикалността на интервенцията.

6. Повишените серумни нива на туморните маркери служат за ранна диагностика на рецидивите при злокачествени тумори на медиастинума.

Книгопис

1. Христозова, И. Р. Злокачествени тумори в детската възраст – прогностични фактори и лечебни резултати. Дис. за д.м.н. С., 2005, 184-193.
2. Bidart, J. et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. – Clin. Chem., **45**, 1999, 1695-1707.
3. Bourque, M. et al. Malignant small-cell tumor of the thoracopulmonary region: "Askin Tumor". – J. Pediatr. Surg., **24**, 1989, № 10, 1079-1083.
4. Calaminus, G. et al. The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial non-testicular germ cell tumors. – Klin. Pädiatr., **203**, 1991, № 4, 246-250.
5. Hachitanda, Y et al One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. – Cancer, **74**, 1994, № 2, 2224-2226.
6. Hashimoto, K., Y. Gotoh et K. Tada. Serum neuron-specific enolase as a marker useful for monitoring the effectiveness of therapy in patients with neuroblastoma – as compared with urinary catecholamine metabolites. – Tohoku J. Exp. Med., **149**, 1986, № 1, 25-30.
7. Kremer, M. Intérêt des marqueurs tumoraux dans les dysembryomes immatures du mediastin. – Ann. Chir., **40**, 1986, № 2, 130-132.
8. Labdenne, P. et M. Heikinheimo. Clinical use of tumor markers in childhood malignancies. – Ann. Med., **34**, 2002, № 5, 316-323.
9. Niwakawa, M. et K. Tobisu. The role of tumor markers in the treatment of germ cell tumor. – Gan To Kagaku Ryoho, **28**, 2001, № 8, 1159-1165.
10. Perkins, G L et al. Prichard. Serum tumor markers. – Am. Fam Physician, **68**, 2003, № 6, 1075-1082
11. Shioda, Y. et M. A. Kumagai. Tumor markers of childhood cancer. – Gan To Kagaku Ryoho, **32**, 2005, № 5, 699-704
12. Schneider, D. T. et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. – J. Clin. Oncol , **18**, 2000, № 4, 832-839.
13. Simon, T., D H. Hunneman et F. Berthold. Tumor markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. – Eur. J. Cancer, **39**, 2003, № 13, 1899-1903.
14. Tsushida, Y et al Serial determination of serum neuron specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. – J. Pediatr. Surg., **22**, 1987, № 5, 419.
15. Wilhelm, J. M. et al. Mesoblastome primitif du médiastin. Criteres anatomopathologiques du diagnostic et intérêt des marqueurs tumoraux: AFP, β HCG, SP1 – Ann. Chir , **42**, 1988, № 2, 149-153.

дий на злокачествените невrogenни тумори на медиастинума.

4. Повишените предоперативно стойности на серумните AFP и ВНСГ са характерни за злокачествените тератогенни тумори на медиастинума.

5. Нормализирането на ТМ след операция потвърждава радикалността на интервенцията.

6. Повишените серумни нива на туморните маркери служат за ранна диагностика на рецидивите при злокачествени тумори на медиастинума.

Книгопис

1. Христозова, И. Р. Злокачествени тумори в детската възраст – прогностични фактори и лечебни резултати. Дис. за д.м.н. С., 2005, 184-193.
2. Bidart, J. et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. – Clin. Chem., **45**, 1999, 1695-1707.
3. Bourque, M. et al. Malignant small-cell tumor of the thoracopulmonary region: "Askin Tumor". – J. Pediatr. Surg., **24**, 1989, № 10, 1079-1083.
4. Calaminus, G. et al. The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial non-testicular germ cell tumors. – Klin. Pädiatr., **203**, 1991, № 4, 246-250.
5. Hachitanda, Y. et al. One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. – Cancer, **74**, 1994, № 2, 2224-2226.
6. Hashimoto, K., Y. Gotoh et K. Tada. Serum neuron-specific enolase as a marker useful for monitoring the effectiveness of therapy in patients with neuroblastoma – as compared with urinary catecholamine metabolites. – Tohoku J. Exp. Med., **149**, 1986, № 1, 25-30.
7. Kremer, M. Intérêt des marqueurs tumoraux dans les dysembryomes immatures du mediastin – Ann. Chir., **40**, 1986, № 2, 130-132.
8. Labdenne, P. et M. Heikinheimo. Clinical use of tumor markers in childhood malignancies. – Ann. Med., **34**, 2002, № 5, 316-323.
9. Niwakawa, M. et K. Tobisu. The role of tumor markers in the treatment of germ cell tumor. – Gan To Kagaku Ryoho, **28**, 2001, № 8, 1159-1165.
10. Perkins, G L et al. Prichard. Serum tumor markers. – Am. Fam Physician, **68**, 2003, № 6, 1075-1082
11. Shioda, Y. et M. A. Kumagai. Tumor markers of childhood cancer. – Gan To Kagaku Ryoho, **32**, 2005, № 5, 699-704
12. Schneider, D. T. et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. – J. Clin. Oncol., **18**, 2000, № 4, 832-839.
13. Simon, T., D. H. Hunneman et F. Berthold. Tumor markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. – Eur. J. Cancer, **39**, 2003, № 13, 1899-1903.
14. Tsushida, Y. et al. Serial determination of serum neuron specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. – J. Pediatr. Surg., **22**, 1987, № 5, 419.
15. Wihlm, J. M. et al. Mesoblastome primitif du médiastin. Criteres anatomopathologiques du diagnostic et intérêt des marqueurs tumoraux: AFP, β HCG, SP1 – Ann. Chir, **42**, 1988, № 2, 149-153.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Росен Дребов
Секция по детска хирургия
МБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
бул. "Тотлебен" № 21
1606 София

✉ Address correspondence to:

Rosen Drebov, M.D.
Department of Pediatric Surgery
MHATEM "N. I. Pirogov"
21, Totleben Blvd.
1606 Sofia

дий на злокачествените невrogenни тумори на медиастинума.

4. Повишените предоперативно стойности на серумните AFP и ВНСГ са характерни за злокачествените тератогенни тумори на медиастинума.

5. Нормализирането на ТМ след операция потвърждава радикалността на интервенцията.

6. Повишените серумни нива на туморните маркери служат за ранна диагностика на рецидивите при злокачествени тумори на медиастинума.

Книгопис

1. Христозова, И. Р. Злокачествени тумори в детската възраст – прогностични фактори и лечебни резултати. Дис. за д.м.н С., 2005, 184-193.
2. Bidart, J. et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. – Clin. Chem., **45**, 1999, 1695-1707
3. Bourque, M. et al. Malignant small-cell tumor of the thoracopulmonary region: "Askin Tumor". – J. Pediatr. Surg., **24**, 1989, № 10, 1079-1083.
4. Salaminus, G. et al. The prognostic significance of serum alpha 1-fetoprotein in children and adolescents with malignant extracranial non-testicular germ cell tumors. – Klin. Pädiatr., **203**, 1991, № 4, 246-250.
5. Hachitanda, Y et al One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. – Cancer, **74**, 1994, № 2, 2224-2226.
6. Hashimoto, K., Y. Gotoh et K. Tada. Serum neuron-specific enolase as a marker useful for monitoring the effectiveness of therapy in patients with neuroblastoma – as compared with urinary catecholamine metabolites. – Tohoku J. Exp. Med., **149**, 1986, № 1, 25-30
7. Kremer, M. Intérêt des marqueurs tumoraux dans les dysembryomes immatures du mediastin. – Ann. Chir., **40**, 1986, № 2, 130-132.
8. Labdenne, P. et M. Heikinheimo. Clinical use of tumor markers in childhood malignancies. – Ann. Med., **34**, 2002, № 5, 316-323.
9. Niwakawa, M. et K. Tobisu. The role of tumor markers in the treatment of germ cell tumor. – Gan To Kagaku Ryoho, **28**, 2001, № 8, 1159-1165.
10. Perkins, G L. et al. Prichard. Serum tumor markers – Am. Fam. Physician, **68**, 2003, № 6, 1075-1082.
11. Shioda, Y. et M. A. Kumagai. Tumor markers of childhood cancer. – Gan To Kagaku Ryoho, **32**, 2005, № 5, 699-704.
12. Schneider, D. T. et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. – J. Clin. Oncol., **18**, 2000, № 4, 832-839.
13. Simon, T., D. H. Hunneman et F. Berthold. Tumor markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. – Eur. J. Cancer, **39**, 2003, № 13, 1899-1903
14. Tsushida, Y. et al. Serial determination of serum neuron specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. – J. Pediatr. Surg, **22**, 1987, № 5, 419.
15. Wihlm, J. M. et al. Mesoblastome primitif du médiastin. Criteres anatomopathologiques du diagnostic et intérêt des marqueurs tumoraux: AFP, β HCG, SP1 – Ann. Chir., **42**, 1988, № 2, 149-153.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Росен Дребов
Секция по детска хирургия
МБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
бул. "Тотлебен" № 21
1606 София

✉ Address correspondence to:

Rosen Drebov, M.D.
Department of Pediatric Surgery
MHATEM "N. I. Pirogov"
21, Totleben Blvd.
1606 Sofia