

## РОЛЬ ОНКОНЕВРАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА

Е.С. Королева<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>2</sup>, В.М. Алифирова<sup>1</sup>, Е.И. Симолина<sup>2</sup>

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск<sup>1</sup>*

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>2</sup>*

*634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: kattorina@list.ru<sup>1</sup>*

Проведенное исследование показывает значимость онконевральных антител как маркеров паранеопластической полиневропатии в ранней диагностике некоторых форм рака. У 2/3 пациентов клиника полиневропатии возникала минимум за 6 мес до обнаружения опухоли, нейрональные антитела детектированы в сыворотке крови более чем у 50 % больных.

Ключевые слова: паранеопластическая полиневропатия, онконевральные антигены, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого.

### ROLE OF ONCONEURAL ANTIBODIES OF PARANEOPLASTIC POLYNEUROPATHY IN EARLY CANCER DETECTION

E.S. Korolyeva<sup>1</sup>, V.E. Goldberg<sup>2</sup>, V.M. Alifirova<sup>1</sup>, E.I. Simolina<sup>2</sup>

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>1</sup>*

*Cancer Research Institute SB RAMS, Tomsk<sup>2</sup>*

*2, Moskovsky Tract Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: kattorina@list.ru<sup>1</sup>*

The present study shows significance of onco-neural antibodies as markers of paraneoplastic polyneuropathy in early cancer detection. Symptoms of polyneuropathy occurred at least 6 months before tumor detection in 2/3 patients, neuronal antibodies were detected in blood serum of more than 50 % of patients.

Key words: paraneoplastic polyneuropathy, onco-neural antibodies, breast cancer, small cell lung cancer.

Актуальность изучения влияния злокачественных новообразований на нервную систему связана с ранней диагностикой рака. Клиническая манифестация паранеопластической полиневропатии (ППНП) предшествует обнаружению первичного очага малигнизации у 70 % пациентов и позволяет сосредоточиться на поиске определенного типа опухоли. У 75 % таких больных впоследствии получают положительные результаты скрининга на наличие злокачественного опухолевого процесса. Клиническое подозрение в данном случае составляет основу успешной совместной работы онкологов и неврологов [1, 5, 10, 13].

Клетки некоторых типов злокачественных опухолей, большей частью мелкоклеточного рака легких (МКРЛ) и рака молочной железы (РМЖ), эктопически синтезируют внутриклеточные нейрональные белки с молекулярной массой от 20 до 80 кДа, которые относятся к группе гетероорганных антигенов, то есть антигенов, присущих тканям, не гомологичным опухоли (феномен антигенной дивергенции). В ответ развивается аутоиммунная реакция организма, продукция онконевральных аутоантител, которые вместе с Т-лимфоцитами взаимодействуют

с теми структурами нервной системы, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные паранеопластическим антигенам. В конечном счете, это влечет за собой повреждение нейронов и периферических нервных волокон [8, 9, 11, 14, 15].

Нейрональные аутоантитела представляют собой IgG, циркулирующие в крови и проникающие в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) путем пассивной диффузии приблизительно 800:1. Обобщая литературные данные, можно предположить, что определенные онконевральные антитела связаны с определенными типами опухолей: anti-Hu – ассоциированы с МКРЛ, anti-Ri – с РМЖ, anti-Yo – детектируются при раке яичников. У пациентов с МКРЛ в 35 % случаев образуются антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, в 23 % случаев образуются антитела к Hu-антигену [2, 4].

В подавляющем большинстве случаев при развитии ППНП играют роль следующие типы нейрональных антител: anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и антиамфифизиновые антитела [10, 12]. Примерно у 80 % пациентов с прогрессирующей полиневропатией и идентифицированными в сыворотке

крови anti-Hu антителами, концентрация которых превышает 1:500, выявляется МКРЛ. При РМЖ в крови часто накапливаются anti-CV2 антитела, приводящие к неврологическому дефициту со стороны периферических нервов [11].

### Материал и методы

Обследовано 88 пациентов в отделении химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 01.01.2011 по 30.06.2012. Среди них 61 пациентка с РМЖ, средний возраст которых составил  $53 \pm 9$  лет, и 27 больных с МКРЛ, средний возраст которых составил  $58 \pm 7$  лет. Во всех случаях диагноз полиневропатии был установлен согласно критериям ВОЗ (1999) и подтвержден данными электронейромиографии. Критериями включения в исследование являлись подтвержденный гистологически рак без метастатического поражения головного и спинного мозга, при отсутствии других заболеваний центральной и периферической нервной системы на момент обследования. Для проверки достоверности лабораторного метода исследования была набрана контрольная группа, состоящая из 24 человек с неотягощенным онкологическим и неврологическим анамнезом, средний возраст –  $32 \pm 8$  лет.

Аутоантитела класса IgG человека к 6 различным нейрональным антигенам (амфифизину, CV2/CRMP5, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo и Hu) определяли *in vitro* в сыворотке крови 24 пациенток с РМЖ (I группа) и 24 пациентов с МКРЛ (II группа) с помощью набора Neuronal Antigens Profile EUROLINE, IgG (Euroimmun AG, Германия), основанного на методе иммуноблоттинга и содержащего тестовые стрипы, на которые нанесены параллельные полосы высокоочищенных антигенов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 ( $p$  – достигнутый уровень значимости). Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (кри-

терий  $\chi^2$  Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро–Вилка. Обобщение результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 – Q3) – для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) – для нормально распределенных данных. Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных признаков, критерия Манна–Уитни – для сравнения количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и порядковых признаков [3, 6, 7].

### Результаты и обсуждение

В процессе проведения исследования установлено, что у 87 % женщин, страдающих РМЖ III стадии, и у 71 % пациентов с МКРЛ III стадии неврологические симптомы возникли до диагностики злокачественной опухоли за 24 (8–30) и 11 (6–12) мес соответственно. Манифестация полиневропатии имела место у 53 % онкологических больных на доклинической стадии опухолевого процесса, что является характерным диагностическим признаком ППНП. Различия по продолжительности полиневропатии до верификации диагноза при данных патогномичных формах рака являются статистически значимыми,  $p=0,008$ . Длительность онкологического заболевания существенно не отличалась в двух группах и составила 8 (3–26) мес при РМЖ и 6 (0–12) мес при МКРЛ.

Онконевральные антитела детектированы в сыворотке крови 71 % пациентов с РМЖ, у 25 % больных с МКРЛ и в 17 % образцов, полученных от здоровых доноров. При РМЖ маркеры ППНП представлены anti-MA2 антителами в 58 % случаев. При МКРЛ 13 % обнаруженных IgG относились к классу anti-Yo антител, 8 % – к классу anti-Hu антител (рис. 1). Обнаруженные антитела свойственны данным формам малигнизаций и участвуют в повреждении периферических нервов. Кроме того, у 17 % пациентов с диагнозом РМЖ в сыворотке кро-

Таблица

**Результаты сравнительного анализа иммуноблоттинга в сравниваемых группах**

Антитела	Z	p12	Z	p13	Z	p23
Anti-CV2	0,72	0,474	0,72	0,474	0,00	1,00
Anti-MA2	3,74	0,001*	3,02	0,004*	0,52	0,604
Anti-Yo	0,00	1,000	0,94	0,350	0,52	0,604
Anti-Hu	0,00	1,000	0,00	1,000	0,72	0,474

Примечание: \* – различия статистически значимы в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ); p12 – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты встречаемости признака в группах 1 и 2; p13 – достигнутый уровень значимости в группах 1 и 3; p23 – достигнутый уровень значимости в группах 2 и 3; Z – критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

ви встречались одновременно 2 вида нейрональных антител – anti-MA2 и anti-Yo антитела.

Проводя сравнительный анализ данных иммуноблоттинга исследуемых групп пациентов со злокачественными новообразованиями и контрольной группы, выявили ряд статически значимых различий между больными и здоровыми индивидами, а также между двумя формами рака (таблица). Обращает на себя внимание тот факт, что 17 % участников группы контроля имели антитело-позитивные результаты исследования сыворотки крови. У половины из них обнаружили признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии по результатам электронейромиографии при

отсутствии клинических симптомов поражения периферических нервных волокон. Выяснили также отягощенный онкологический анамнез, причем раком легкого, нейрональные антитела которого и были обнаружены в крови этих людей, болели их самые близкие родственники – отец, брат. Привычными методами визуализации объемных образований у лиц, подозрительных в отношении рака, выявлено не было. Дальнейшая тактика ведения таких пациентов включает тщательное обследование у онколога и невролога каждые 6 мес, поскольку злокачественная опухоль в подобных ситуациях может обнаружиться в течение ближайших 2–4 лет.

**Заключение**

Проведенное исследование, несомненно, показывает значимость онконевральных антител как маркеров ППНП в ранней диагностике некоторых форм рака. Действительно, у 2/3 пациентов анализируемой выборки клиника полиневропатии возникла минимум за 6 мес до обнаружения опухоли и подтверждена данными неврологического обследования и результатами электронейромиографии. Нейрональные антитела детектированы в сыворотке крови более чем у 50 % данной когорты онкологических больных. В большинстве случаев типы антител соответствуют виду новообразования, при котором они выявлены. Кроме того, онконевральные антитела, обнаруженные у здоровых людей, позволяют предположить, опираясь на результаты клинического, параклинического неврологического обследования и методы визуализации, дальнейший онкологический прогноз относительно локализации опухоли и сроков ее клинической манифестации.

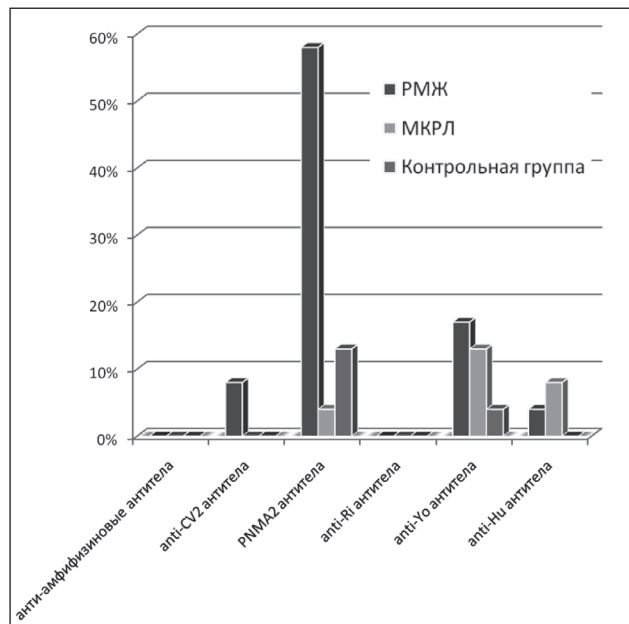


Рис. 1. Распределение различных типов нейрональных антител среди онкологических пациентов и здоровых доноров (группа контроля)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней. Н. Новгород: НГМА, 2008. 112 с.
2. Беляков К.М., Алясова А.В., Густов А.В. Особенности течения паранеопластических полиневропатий у больных раком молочной железы // Материалы X конференции «Нейроиммунология». 2001. Т. 2. С. 49.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Консилиум медиком. 2003. Т. 3, № 3. С. 12–18.
5. Левин О.С. Полинейропатии: Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 495 с.
6. Леонов В.П. Как описывать статистику в медицине: Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 488 с.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вазнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004. 352 с.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 63–70.
9. Akamatsu W., Okano H.J., Osumi N. et al. Mammalian ELAV-like neuronal RNA-binding proteins HuB and HuC promote neuronal development in both the central and the peripheral nervous systems // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999. Vol. 96. P. 9885–9890.
10. Bruyn R.P.M. Paraneoplastic polyneuropathy // Handbook Clin. Neurol. 1987. № 7. P. 465–473.
11. Buckanovich R.J., Yang Y.L., Darnell R.B. The Onconeural Antigen Nova-1 Is a Neuron-Specific RNA-Binding Protein, the Activity of which Is Inhibited by Paraneoplastic Antibodies // J. Neuroscience. 1996. Vol. 16 (3). P. 1114–1122.
12. De Beukelaar J.W., Sillevs Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders // Oncologist. 2006. Vol. 11 (3). P. 292–305.
13. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springer, 2002. 208 p.
14. Molina-Garrido M.J., Guillen-Ponce C., Martinez S. Guirado-Risueño M. Diagnosis and current treatment of neurological paraneoplastic syndromes // Clin. Transl. Oncol. 2006. Vol. 8 (11). P. 796–801.
15. Musunuru K., Darnell R.B. Paraneoplastic neurologic disease. Antigens: RNA-Binding Proteins and Signaling Proteins in Neuronal Degeneration // Annu. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 239–262.

Поступила 6.12.12