



Прогностичне значення рівня активіну А в пацієнтів із поширеним раком легень і саркопенією

В. В. Кечеджійєв *

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – оцінити прогностичну роль активіну А в пацієнтів із поширеним раком легень і саркопенією.

Матеріали і методи. Обстежили 40 пацієнтів із поширеною аденокарциномою легень, які перебували на лікуванні в медичному центрі «ОНКОЛАЙФ» у 2020–2022 рр. За допомогою комп'ютерної томографії (КТ) виміряли скелетно-м'язовий індекс (СМІ) на рівні третього поперекового хребця, результат наведено у cm^2/m^2 . Критерій наявності саркопенії відповідно до СМІ, що визначений під час КТ, становив $<55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ для чоловіків і $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ для жінок. Визначення активіну А (DAC00B, RnD Systems) здійснили імуноферментним методом, що ґрунтується на використанні «сендвіч»-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу.

Результати. Загальна виживаність у пацієнтів із високим показником активіну А була гіршою, ніж у хворих із низьким рівнем: 22,7 % і 64,2 % відповідно, $p = 0,017$ за лог-ранговим тестом.

Висновки. Високий рівень активіну А у плазмі крові може спричиняти погіршення тяжкості саркопенії, тим самим впливаючи на виживаність онкологічних хворих. Розуміння та пошук нових молекулярних мішеней, що лежать в основі м'язової деградації, допоможуть визначити новий потенціал для лікування пацієнтів із поширеним злоякісним новоутворенням.

Ключові слова: активін А, саркопенія, аденокарцинома легень, виживаність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 44-47

Prognostic value of activin A level in patients with advanced lung cancer and sarcopenia

V. V. Kechedzhiyev

The aim of this work is to determine the prognostic role of activin A in patients with advanced lung cancer and sarcopenia.

Materials and methods. Forty patients with advanced pulmonary adenocarcinoma who received treatment in the medical center "ONCOLIFE" from 2020 to 2022 were studied. Computed tomography (CT) was used to measure skeletal muscle index at the third lumbar vertebra level expressed in cm^2/m^2 . The criteria for sarcopenia using CT was $<55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men and $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women. Determination of activin A (DAC00B, RnD Systems) was carried out by the immunoenzymatic method based on using the "sandwich" variant of solid-phase immunoenzymatic analysis.

Results. Overall survival in patients with a high level of activin A was worse than in patients with a low level (22.7 % vs. 64.2 % respectively; $p = 0.017$ by the log-rank test).

Conclusions. A high level of activin A in the blood plasma can contribute to the worsening of the severity of sarcopenia, thereby affecting the survival of cancer patients. Understanding and finding new molecular targets underlying muscle atrophy will help identify new potential for treating patients with advanced cancer.

Keywords: activins, sarcopenia, lung adenocarcinoma, survival.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):44-47

Останнім часом саркопенія у хворих на злоякісні новоутворення набуває значного поширення [1]. Цей синдром має істотний вплив на виживаність і якість життя онкологічних пацієнтів [2]. Нині здійснюються рандомізовані контрольовані дослідження, що спрямовані на зниження втрати м'язової маси [2]. Незважаючи на інтенсивні дослідження, механізми саркопенії залишаються все ще недостатньо вивченими, тому очікується, що інгібування

процесу втрати м'язів може бути ефективною стратегією для її лікування [3].

Активін А бере участь в інгібуванні розвитку та росту скелетних м'язів [3]. Підвищена експресія активіну спричиняє атрофію м'язів і кахексію [3]. Активін А є членом родини білків трансформувального фактора росту- β (TGF- β) [4]. Одна з біологічних активностей цього білка – вплив на деградацію та атрофію скелетних м'язів [4].

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/293093>

UDC 616.24-006.6-06:616.74-018.6-007.23-053.9]-037:577.112.088
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.1.293093](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.293093)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):44-47

Keywords: activins, sarcopenia, lung adenocarcinoma, survival.

*E-mail: kechedzhiyev94@gmail.com

Received: 28.11.2023 // Revised: 14.12.2023 // Accepted: 18.12.2023

Зв'язок між високим рівнем активіну А та низьким показником виживаності досліджували при різних типах злоякісних новоутворень. Так, у дослідженні S. Lyu et al. за участю 239 пацієнтів із плоскоклітинним раком стравоходу визначали експресію активіну А за допомогою імуногістохімічного методу дослідження [5]. Статистично підтверджено, що пацієнти з низьким рівнем експресії активіну А мали значно кращий прогноз, ніж хворі з високим рівнем [5]. Медіана загальної виживаності становила 58 місяців для пацієнтів із низькою експресією активіну А, а для хворих із високою експресією цей показник становив 37 місяців ($p = 0,001$) [5].

У дослідженні N. Daitoku et al. оцінювали експресію активіну А у зразках тканини колоректального раку [4]. Встановили, що висока експресія активіну А значущо пов'язана з меншою загальною ($p = 0,014$) та канцер-специфічною виживаністю ($p = 0,047$) [4].

Zhong X. et al. показали, що у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози тяжкість кахексії посилюється з експресією активіну [6]. Встановили, що активін А може бути ключовим фактором саркопенії, який корелює з виживаністю в онкологічних пацієнтів [3].

Отже, актуальним залишається вивчення зв'язку активіну А з виживаністю саме в пацієнтів із саркопенією та поширеною аденокарциномою легень.

Мета роботи

Оцінити прогностичну роль активіну А в пацієнтів із поширеним раком легень і саркопенією.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 40 пацієнтів із раком легень IV стадії, які перебували на лікуванні в медичному центрі «ОНКОЛАЙФ» (м. Запоріжжя) у 2020–2022 рр. Середній період спостереження становив 24 місяці. Обстежили 16 жінок і 24 чоловіків. Діагноз злоякісного новоутворення підтверджено гістологічним методом. У групу контролю залучили 15 умовно здорових пацієнтів. Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь перед залученням до дослідження.

Критерії залучення – діагностована поширена аденокарцинома легень, вік понад 18 років, статус за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG) ≤ 2 , скелетно-м'язовий індекс на рівні L3 $< 55 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для чоловіків та $< 39 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для жінок, очікувана виживаність – більше ніж 3 місяці. Критерії виключення – статус за шкалою ECOG ≥ 3 , наявність супутньої тяжкої патології.

За допомогою програмного забезпечення ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) обрахували площу поперечного перерізу скелетних м'язів [7]. У всіх пацієнтів на час залучення до дослідження за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) виміряно скелетно-м'язовий індекс (СМІ) на рівні третього поперекового хребця, результат наведено в $\text{см}^2/\text{м}^2$. Критерій наявності саркопенії відповідно до СМІ, що визначений

під час КТ, становив $< 55 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для чоловіків і $< 39 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для жінок.

Імуноферментне дослідження здійснили у плазмі крові, яку одержували за стандартною методикою. Зразки зберігали у низькотемпературній морозильній камері при температурі $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ протягом 1 року. Активін А (DAC00B, RnD Systems) визначили імуноферментним методом, що ґрунтується на використанні «сендвіч»-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу. Процедура здійснили з використанням імуноферментного комплексу ImmunoChem-2100 (США). Аналіз виконали в 96-ямкових мікропланшетах, дно лунок яких вкрите моноклональними антитілами до відповідного молекулярного маркера. Зразки плазми крові вносили до відповідних лунок мікропланшетів та інкубували протягом необхідного часу. Після етапів промивання реагенти видаляли з лунок мікропланшетів, а також вносили додаткові реагенти, які згодом вимивали. Аналіз здійснили при додаванні колориметричного реагенту, результуючий сигнал вимірювали спектрофотометрично при 450 нм. Концентрація показників, що аналізували, наведена у пг/мл.

Кумулятивну загальну виживаність пацієнтів визначали за допомогою аналізу виживаності Каплана–Маєра з використанням лог-рангового критерію. Показники груп дослідження порівнювали за допомогою критерію Манна–Вітні. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для статистичного опрацювання даних використали програму IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Результати

Рівень активіну А вимірювали в зразках плазми 40 пацієнтів із раком легень і 15 осіб із групи контролю. Групи обстежених зіставні за віком і статтю пацієнтів. У контрольній групі медіана концентрації активіну А в плазмі крові становила 254 пг/мл. У пацієнтів з аденокарциномою легень та наявністю синдрому саркопенії відповідні концентрації значно вищі – медіана дорівнювала 621 пг/мл ($p < 0,05$).

Для оцінювання зв'язку між рівнями активіну А та виживаністю пацієнтів поділили на дві групи: з високою концентрацією та низькою концентрацією. Під час поділу як порогове значення використали медіану.

Встановили, що загальна виживаність у пацієнтів із високим показником активіну А була гіршою, ніж у хворих із низьким рівнем: 22,7 % та 64,2 % відповідно, $p = 0,017$ за лог-ранговим тестом (рис. 1). Медіана загальної виживаності хворих із високим рівнем становила 13 місяців, а в пацієнтів із низьким рівнем медіана не була досягнута (більше ніж 50 % живі), $p < 0,05$.

Обговорення

Молекулярний патогенез онкологічних захворювань досі залишається невизначеним. Актуальним є питання щодо необхідності виявлення додаткових біомаркерів,

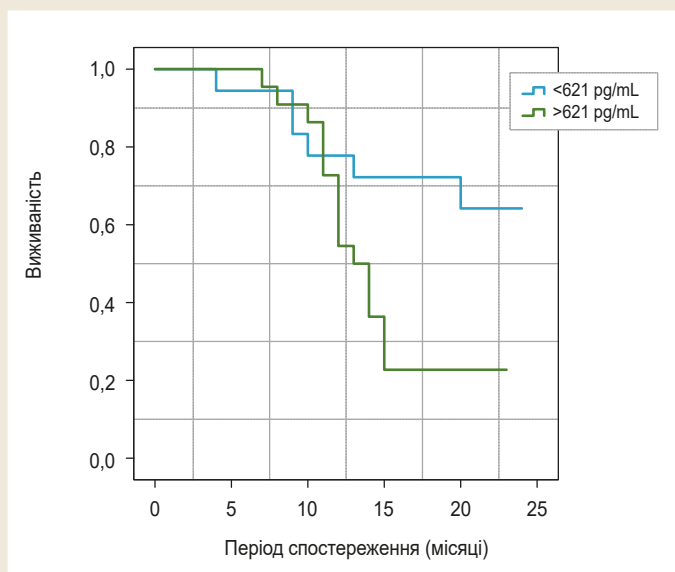


Рис. 1. Вживаність пацієнтів із поширеним раком легень і саркопенією залежно від рівня активіну А в плазмі.

що можуть мати терапевтичну цінність у лікуванні онкологічних пацієнтів [4].

У дослідженні J. Paajanen et al. показано: рівень циркулюючого активіну А підвищений у пацієнтів з мезотеліоною плеври, а також пов'язаний із раковою кашецією та зниженою відповіддю на хіміотерапевтичне лікування [8]. У дослідженні J. Bauer et al. також встановлено, що у хворих на колоректальний рак рівень активіну А значно вищий при метастатичному процесі порівняно з пацієнтами без метастазів [9]. Отже, висока концентрація активіну А, встановлена за допомогою імуоферментного дослідження плазми крові, є прогностичним маркером виживаності в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Втім, встановили, що активін А має лімітуючий вплив щодо розвитку таких типів онкологічних захворювань, як рак молочної залози, дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, рак передміхурової залози, печінки [10]. При цих новоутвореннях сигнали активіну пригнічують ріст пухлинних клітин, а в пухлинній тканині спостерігають зниження рівня активіну А та підвищення рівня антагоністів активіну [10].

Сьогодні продовжують клінічні дослідження з питань впливу на саркопенію в онкологічних пацієнтів. Однак молекулярно-біологічні механізми активіну А досі залишаються невивченими. Відтак актуальзується необхідність пошуку нових терапевтичних підходів, що допоможуть зменшити втрату м'язової маси. Одним із таких механізмів може бути інгібування активіну А. Проте досі не відомо, які пацієнти можуть мати найбільшу ймовірність отримати користь від цих ефектів. Для вивчення цього питання необхідні рандомізовані клінічні дослідження.

Під час дослідження, що здійснили, встановили: високий рівень активіну А пов'язаний із низькою виживаністю пацієнтів із саркопенією та поширеною аденокарциномою легень. Розуміння та пошук нових

молекулярних мішеней, що лежать в основі м'язової деградації, допоможуть визначити новий потенціал для лікування таких пацієнтів.

Отже, високий рівень активіну А у плазмі може спричинити погіршення тяжкості саркопенії, тим самим впливаючи на виживаність онкологічних хворих.

Висновки

Висока концентрація активіну А у плазмі крові є важливим прогностичним маркером у пацієнтів із саркопенією та поширеною аденокарциномою легень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні інших молекулярних мішеней для поглиблення розуміння патогенетичних механізмів саркопенії в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Це сприятиме ефективному впровадженню персоналізованого лікування таких хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Кечеджійєв В. В., аспірант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0800-3209](https://orcid.org/0000-0003-0800-3209)

Information about author:

Kechedzhyiev V. V., MD, PhD student of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, Choudhury A. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2020;16:50-7. doi: [10.1016/j.tipsro.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2020.10.001)

2. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacol Ther.* 2019;196:135-59. doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.003)
3. Loumaye A, de Barsy M, Nachit M, Lause P, van Maanen A, Trefois P, et al. Circulating Activin A predicts survival in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):768-77. doi: [10.1002/jcsm.12209](https://doi.org/10.1002/jcsm.12209)
4. Daitoku N, Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Tokunaga R, Sakamoto Y, Sawayama H, et al. Activin A promotes cell proliferation, invasion and migration and predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2022;47(6):107. doi: [10.3892/or.2022.8318](https://doi.org/10.3892/or.2022.8318)
5. Lyu S, Jiang C, Xu R, Huang Y, Yan S. INHBA upregulation correlates with poorer prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1585-96. doi: [10.2147/CMAR.S160186](https://doi.org/10.2147/CMAR.S160186)
6. Zhong X, Pons M, Poirier C, Jiang Y, Liu J, Sandusky GE, et al. The systemic activin response to pancreatic cancer: implications for effective cancer cachexia therapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(5):1083-101. doi: [10.1002/jcsm.12461](https://doi.org/10.1002/jcsm.12461)
7. Gomez-Perez S, McKeever L, Sheean P. Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(3):419-24. doi: [10.1002/jpen.1721](https://doi.org/10.1002/jpen.1721)
8. Paajanen J, Ilonen I, Lauri H, Järvinen T, Sutinen E, Ollila H, et al. Elevated Circulating Activin A Levels in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma Are Related to Cancer Cachexia and Reduced Response to Platinum-based Chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(3):e142-e150. doi: [10.1016/j.clcc.2019.10.013](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.10.013)
9. Bauer J, Emon MAB, Staudacher JJ, Thomas AL, Zessner-Spitzenberg J, Mancinelli G, et al. Increased stiffness of the tumor microenvironment in colon cancer stimulates cancer associated fibroblast-mediated prometastatic activin A signaling. *Sci Rep.* 2020;10(1):50. doi: [10.1038/s41598-019-55687-6](https://doi.org/10.1038/s41598-019-55687-6)
10. Ries A, Schelch K, Falch D, Pany L, Hoda MA, Grusch M. Activin A: an emerging target for improving cancer treatment? *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(10):985-96. doi: [10.1080/14728222.2020.1799350](https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1799350)