

TUMOR BIOMARKER NEURON SPECIFIC ENOLASE (NSE)-CLINICAL-LABORATORY ASPECTS¹

Pr. Assist. Denitsa Trancheva MD, PhD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities,

University of Ruse "Angel Kanchev",

Phone: 0888 342 616

E-mail: dtrancheva@uni-ruse.bg

Abstract: NSE is an enzyme that is present in neurons and in cells of neuroendocrine tissue. It is increased in the human body in tumors associated with the neuroendocrine system - small cell carcinoma of the lung, neuroblastoma, pheochromocytoma, carcinoid, medullary carcinoma of the thyroid gland, melanoma and some endocrine tumors of the pancreas. It has the greatest diagnostic value as a tumor marker in relation to small cell carcinoma of the lung and neuroblastoma in children. Neuron-specific enolase is used to monitor therapy and correlates with disease stage. Serum NSE levels in NSE-secreting tumors very often correlate with metabolic activity and tumor size. Thus, the decrease in NSE values may be due to a decrease in entity size. Monitoring the serum level of NSE is used to assess the effect of treatment and monitor patients diagnosed with NSE-producing tumors. Due to the organ specificity of enolase, the concentration of NSE in serum and cerebrospinal fluid is often elevated in diseases with neuronal destruction. Very often this indicator is used in the diagnosis of neurodegenerative diseases and dementias, NSE levels can also be a useful prognostic marker in comatose states, stroke, epilepsies.

Keywords: NSE, Tumor Biomarker, Neuroendocrine System, Neuroblastoma, Prognostic Marker.

ВЪВЕДЕНИЕ

Туморните маркери са биологични продукти, които се произвеждат директно от туморните клетки или такива, които се продуцират от други клетки, но синтезата им е индуцирана от наличието на туморни клетки в организма. По вид те са най-често гликопротеини, гликолипиди и протеоглици. В тази връзка Невронспецифична енолаза (NSE) представлява гликопротеин, туморен биомаркер, който се установява в повишена концентрация при болни с невроендокринни тумори, невробластоми, дребноклетъчен карцином на бял дроб, феохромоцитом и анапластични карциноми на бял дроб. Съобщени са и умерено повишени стойности при малък дял от възпалителните заболявания на белия дроб (Shipkov, T., 2012).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Целта на проучването на литературните данни е да се докаже значението на този биомаркер в диагностиката и най-вече проследяване ефекта от лечението на пациенти с невроендокринни тумори, някои заболявания на нервната система и такива с дребноклетъчен белодробен карцином.

NSE- обща характеристика

Енолазите формират серия от изоензими, които трансформират 2-фосфоглицерата във фосфоенолпируват. Те присъстват като три имунологично различни типа (α , β , γ). Типът γ се нарича неврон специфична енолаза. NSE присъства в невроните и в периферната невроендокринна тъкан. NSE се повишава при дребноклетъчния бронхиален карцином в над 90 % от случаите. Обикновено чувствителността е от 40 до 90% в зависимост от стадия на заболяването. Белодробният карцином е най-честата причина за смърт в световен мащаб. Заболяването се развива бързо и дава далечни метастази. Въпреки прилаганата химио- и радиотерапия преживяемостта е ниска, в най-добрия случай една-две години след

¹ Докладът е представен на пленарната сесия на 25 октомври 2024 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: ТУМОРЕН БИОМАРКЕР НЕВРОН СПЕЦИФИЧНА ЕНОЛАЗА (NSE)-КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ АСПЕКТИ.

установяването на заболяването. При тези болни NSE се използва за стадиране, лечение и прогнозиране на процеса (European Group on Tumor Markers, 2018). При пациенти, повлияващи се от химиотерапия, за 2-3 седмици нивото на NSE спада значително, което е показател за успеха на провежданото лечение. Продължителната ремисия обикновено се придружава с ниски стойности на NSE. По данни от научната литература в голямо лечебно заведение в чужбина е извършено следното проучване: изследвана е неврон специфична енолаза (NSE) при пациенти с белодробен карцином, комбинирано с ултразвукови хемодинамични параметри при диагностицирането на метастази на рак на белия дроб в шийни лимфни възли. Пациентите са разделени в две групи- с метастази и без метастази в цервикални лимфни възли. Нивото на експресия на NSE в серума и хемодинамичните показатели на индекса на резистентност на кръвния поток (RI), и индекса на пулсатилност (PI) са сравнени между двете групи. Анализът на ROC кривата е използван за анализиране на диагностичната ефективност на NSE, RI, PI и тяхната комбинация при метастази в лимфни възли на рак на белия дроб. Индексите NSE, RI и PI в метастатичната група са значително по-високи от тези в групата на болни без метастази. Доказва се чрез изследването, че чувствителността и специфичността на NSE, комбинирани с RI и PI дава ценна и достоверна информация и има определена диагностична стойност при доказване на метастази в цервикални лимфни възли при дребноклетъчен карцином на бял дроб (Li, Y, et al.,2020).

Повишени серумни нива на NSE са открити и във всички стадии на невробластома. Освен това определянето на NSE в кръв от пъпна връв предлага ранна постнатална възможност за потвърждаване на диагнозата невробластом при новородени. При невробластома чувствителността на туморния маркер е до 55% в по-късните стадии на заболяването. NSE може да бъде полезен и при диагностициране на гастроентеропанкреатични (GEP) тумори. Други неоплазми, при които може да се наблюдава повишено ниво на NSE са: метастазирани семиноми, карцином на щитовидната жлеза, на гърда, черен дроб- по-рядко. При тези случаи той се използва в комбинация с други туморни биомаркери- CYFRA 21-1, SCC, CA-125, CEA. NSE е важен показател за преценка ефекта от провежданото лечение, както и за прогнозата на съответното заболяване (<http://medipro.bg/nse-marker/>). Доказано е също по данни от научната литература, че NSE осигурява количествени измервания на мозъчното увреждане и/или подобрява диагнозата и оценката на резултата при исхемичен инсулт, интрацеребрален кръвоизлив, гърчове, коматозни пациенти, след сърдечно-белодробна реанимация за сърдечен арест, и травматично мозъчно увреждане. Повишени серумни нива на NSE също са установени при меланом, бъбречно-клетъчен карцином, клетъчен тумор на Меркел, карциноидни тумори, дисгерминоми и незрели тератоми, злокачествен фехроцитом, синдром на Гилеи-Баре и болест на Кройцфелд-Якоб (Isgro, MA., et al., 2015). Според научната литература изследване на NSE се назначава при диагностицирането на увреждания на нервната система и при проследяване на NSE- секретирани тумори, като например:

- Остро увреждане на нервната система- инсулт, увреждания и разрушаване на неврони;
- Невродегенеративни заболявания- при диагностициране на деменция;
- Кома- при болни в кома, особено причинена от хипоксия (недостиг на кислород до тъканите) серумната NSE се повишава.
- Дребноклетъчен карцином на белия дроб- като помощно изследване при поставянето на диагнозата и проследяване;
- Невробластом- като помощно изследване при поставянето на диагнозата и проследяване;
- Невроендокринни тумори- като помощно изследване при поставянето на диагнозата и проследяване;
- Карциноид- като помощно изследване при поставянето на диагнозата и проследяване;

Изследването на NSE трябва да се извършва само когато е назначено от лекар и не трябва да се използва за скрининг при лица без симптоми (<http://www.puls.bg>). Интерпретацията на резултатите от изследването на NSE се прави от лекар спрямо

оплакванията и състоянието на пациента. NSE може да се използва и като прогностичен показател при болни в кома, наред с резултатите от физикални и образни изследвания. За необяснимо високите стойности на NSE, които не отговарят на клиничната картина и състоянието на болния, причина може да бъде приема на някои медикаменти, хемолитична анемия, чернодробна недостатъчност и бъбречни увреждания. Точността на серумните неврон-специфични измервания на енолаза (NSE) е от решаващо значение, особено при неврологични заболявания и рак. Измерванията на NSE са компрометирани от лека, дори невидима хемолиза, която може да доведе до по-високи нива на NSE, което води до неправилни клинични решения. При най-малко съмнение за хемолиза трябва пробата да се реанализира или да се изчисли т. нар. „Индекс на хемолиза“, за да бъдат резултатите максимално достоверни. (Mastroiani, A. et al. 2020).

Важно значение при изследването на туморния маркер NSE има определянето на т.нар. съотношение на серумната концентрация на NSE при оценка на терапевтичния ефект върху метастатичните невроендокринни новообразувания. Съотношението на серумната концентрация на NSE (NSE ratio) преди и след цикъла на лечение може да бъде добър инструмент за оценка на ефекта от химиотерапия върху метастазите от невроендокринни тумори. Според проучвания върху пациенти с метастази от нервно-ендокринни тумори е установено, че увеличаването на съотношението NSE в сравнение само с изследването на NSE е рисков фактор за прогресията на заболяването. В сравнение с NSE, съотношението NSE има по-голямо предимство при оценката на ефекта на съответното лечение. Съотношението NSE е по-ефективно от NSE при оценката на терапевтичния ефект, а също и по отношение на прогнозирането на нови метастази (Kan, J, et al. 2022).

Методи на изследване, референтни граници, интерференции

Неврон специфична енолаза представлява доминиращата енолаза в невроналната и невроендокринна тъкан. Нивата ѝ в останалата част на организма са незначителни. Времето на полуразпад е приблизително 24 часа. Нивата на NSE при пациенти с NSE- секретиращи неоплазми корелират с туморната маса, т.е. имат прогностично негативен ефект. Резултатите от теста имат ориентировъчно, подкрепящо клиничните прояви значение. Пациенти с хемолитични състояния могат да имат завишени стойности на NSE.

За изследване на NSE е необходимо отделянето на серум от венозна или капилярна кръв без наличие на антикоагулант. Необходимо до 60 мин. от пробовземането серумът да бъде отделен. Важно е да се спазват всички изисквания на преданалитичния етап: серумът да бъде бистър, без наличието на хемолиза, липемия и фибрин. Според различни научни изследвания пробата е годна за анализ до 24 часа на стайна температура, до 48 часа на хладилен режим и до един месец във фризер. Може да се размразява само еднократно за изследване. Методите заложи в съвременните апарати са: предимно имунохимия с отчитане- електрохемилюминесценция (ECLIA). Референтни стойности- в зависимост от метода и апаратурата. Резултатите от изследванията се дават в ng/ml.

Върху точността и достоверността на резултатите влияние оказват различни фактори. На първо място това са така нар. аналитични интерференции- хемолиза, липемия, хипербилирубинемия, общ белтък повече от 15 g/dl., различни лекарства. Много често се получават т. нар. кръстосани реакции. Възможни са интерференции върху лабораторния резултат и от различни придружаващи заболявания (Rundgren, M, et al., 2014). Най-честите интерференции върху получените резултати могат да се наблюдават в съответната таблица 1.

Таблица 1. Аналитични интерференции върху лабораторния резултат
(Модификация по Rundgren, M, et al., 2014)

№	Интерференции	Ниво на интерференции
1	Конюгиран билирубин	72 mg/dl
2	Неконюгиран билирубин	40 mg/dl
3	Триглицериди (липемия)	3000 mg/dl
4	Протеини	15 g/dl
5	Хемолиза на серум	Проби с хемолиза не се анализират

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврон специфичната енолаза се използва за мониториране на терапията и съответства на стадия на заболяването. Нивата на NSE в серума при NSE- секретиращи тумори много често имат връзка с метаболитната активност и големината на тумора. Така понижението на стойностите на NSE може да се дължи на намаляване на размера на образуването. Проследяването на серумното ниво на NSE се използва за оценка на ефекта от лечението и мониториране на болни, диагностицирани с NSE- продуциращи тумори. Поради енолазната органна специфика, концентрацията на NSE в серума и ликвора са често повишени при заболявания с невронална деструкция. Много често този показател се използва и в диагностиката на невродегенеративни заболявания, и деменции, Нивата на NSE също може да са полезен прогностичен маркер при коматозни състояния, инсулт, епилепсии.

REFERENCES

- European Group on Tumor Markers. (2018). Lung cancer. [https:// www.egtm.eu/about-tumormarkers/lung-cancer](https://www.egtm.eu/about-tumormarkers/lung-cancer). Updated January 28, 2018. Accessed march 2019.
- Isgro, MA, et al. (2015). Neuron- Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. PMID:26530364.
- Kan, J, et al. (2022). Role of the ratio of NSE serum concentration in evaluating the therapeutic effect on metastatic neuroendocrine neoplasms of the liver. *Tumori* 2022.PMID: 33759643.
- Li, Y, et al. (2020). Diagnostic value of NSE factor combined with ultrasound hemodynamic indexes in cervical lymph node metastasis of lung cancer. *Oncol let*. PMID: 32565995.
- Mastroiani, A. et al. (2020). Invisible hemolysis in serum samples interferes in NSE measurement. *Tumori* 2020. PMID:31394980.
- Rundgren, M, et al. (2014). Serum NSE- impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014; 7: 728.
- Shipkov, T. (2012). The laboratory result. St. Zagora, „Perfect medica“ OOD (**Оригинално заглавие:** Шипков, Т., 2012. Лабораторният резултат.Ст. загора:“Перфект Медика“ ООД.)
- URL:
<http://www.puls.bg>
[http:// medipro.bg/nse-marker/](http://medipro.bg/nse-marker/)