

---

# Albumino koncentracijos serume įtaka pacientų, sergančių glioblastoma, išgyvenamumui

---

V. Ašmonienė\*  
A. Tamašauskas\*  
A. Sinkus\*\*

\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Neuroonkologijos ir genetikos laboratorija

\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

**Santrauka.** Glioblastoma – tai piktybiškiausias ir agresyviausias pirminis centrinės nervų sistemos navikas tarp suaugusiųjų. Vienas klinikinių žymenų sergančiųjų glioblastoma prognozei įvertinti galėtų būti albumino kiekio serume reikšmė, kuri jau yra pripažinta kaip prognozinis žymuo daugeliui ūmių ir lėtinių būklių ir yra nepriklausomai susijusi su bloga prognoze daugeliui solidinių navikų, tokių kaip skrandžio, plaučių ir kitų.

Šio klinikinio tyrimo tikslas – išsiaiškinti albumino kiekio serume reikšmę pacientų, sergančių glioblastoma, išgyvenamumo trukmei. Ištirti 42 pacientai, sergantys glioblastoma. Serumo mėginiai buvo paimti prieš operaciją. Albumino kiekis serume įvertintas bromkrezolio purpurinio metodu. Hipoalbuminemija nustatyta 16,7 % tiriamųjų. Pacientų išgyvenamumo trukmė hipoalbuminemijos grupėje buvo daug trumpesnė nei normoalbuminemijos grupėje ( $p = 0,001$ , Kaplano-Mejerio kreivės).

**Raktažodžiai:** albuminas, serumas, glioblastoma, išgyvenamumas.

Neurologijos seminarai 2012; 16(52): 143–146

---

## ĮVADAS

Pirminiai centrinės nervų sistemos (CNS) navikai sudaro apie 2 % visų vėžinių susirgimų tarp suaugusiųjų Lietuvoje [1]. Dažniausiai diagnozuojami ir patys piktybiškiausi pirminiai CNS navikai yra glioblastomos (GBM). Glioblastomos (PSO IV), nepaisant kombinuoto (chirurginio, chemoterapinio, radioterapinio) gydymo, pasižymi ypač trumpu išgyvenamumu – nuo kelių mėnesių iki kelerių metų, kai išgyvenamumo mediana siekia tik apie 12–14 mėnesių [2]. Pasaulyje atliekama daug mokslinių tyrimų bandant išsiaiškinti GBM prigimtį, siekiant pažaboti ligą ir prailginti sergančiųjų išgyvenamumą, pritaikius atitinkamą gydymą, tačiau kol kas šios pastangos bergždžios. Taip pat bandoma surasti kliniškai svarbių biožymenų, reikšmingų nusakant sergančiųjų GBM prognozę. Vienas iš potencialių prognozinis žymenų yra albumino kiekis serume. Iki šiol tai – pripažintas prognozinis žymuo daugelyje ūmių ir lėtinių ligų ir būklių. Albuminas – palyginus nedidelis baltymas (69 000 Da), sintezuojamas tik kepenyse iš 584 aminorūgščių, natūralus organizmo koloidas, nulemiantis 80 % koloidooskotoinio kraujo plazmos slėgio [3]. Albuminas, kaip medžiagų „taksistas“, vaidina svarbų vaidmenį, pernešdamas daugelį medžiagų (laisvuosius radikalus, riebiųjų rūgščių, bilirubino degradacijos produktus ir kt.), taip pat, prisijungdamas tam tikrus mikroelementus (kalci, magnį ir kt.), reguliuoja jų kiekį organizme.

---

### Adresas:

Virginija Ašmonienė  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,  
Neuromokslų institutas  
Eivenių g. 4, Kaunas, LT-50009 Lietuva  
Tel. (8 687) 92 192, el. paštas virginijosmail@gmail.com

Nuo albumino kiekio serume priklauso ir daugelio vaistų farmakokinetika ir farmakodinamika [3]. Būklė, kai nustatytas albumino kiekis serume yra mažesnis nei norma, vadinama hipoalbuminemija, gresia rimtomis komplikacijomis ir padidėjusia mirštamumo rizika. Hipoalbuminemija nepriklausomai susijusi su bloga prognoze, sergant įvairiais solidiniais navikais ir metastaziniais neaiškios pirminės lokalizacijos vėžiais [4–6]. Patofiziologinis ryšys tarp albumino kiekio ir išgyvenamumo trukmės siejamas su uždegiminiu procesu, kurį sukelia navikinių ląstelių ir padidėjusių angiogenezinių faktorių sekrecija. Visa tai didina kraujagyslių pralaidumą ir intravaskulinio albumino „perėjimą“ į tarpląstelinis tarpus [7]. Tuo tarpu ar CNS navikų atveju hipoalbuminemijos mechanizmas yra toks pat, kaip ir ne-CNS navikų atveju, visiškai neaišku. Taip pat mažai žinoma ir apie albumino koncentracijos serume įtaką pacientų, sergančių glioblastoma, išgyvenamumo trukmei, kadangi iki šiol yra atlikta ir paskelbta vos keletas klinikinių studijų.

## TYRIMO TIKSLAS

Šio klinikinio tyrimo tikslas – išsiaiškinti albumino koncentracijos serume įtaką pacientų, sergančių glioblastoma, išgyvenamumo trukmei.

## TYRIMO OBJEKTAS IR METODIKA

Tyrimui naudotas pacientų, sergančių GBM ir operuotų 2007–2011 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje (LSMUL), Neurochirurgijos klinikoje, kraujo se-

rumas. Visi į studiją įtraukti tiriamieji atitinka šiuos atrankos kriterijus: 1) glioblastomos diagnozė patvirtinta operacinio navikinio audinio pathistologinio tyrimo metu, remiantis PSO CNS navikų klasifikacijos kriterijais [8]; 2) nė vienam pacientui nebuvo taikyta neoadjuvantinė terapija; 3) taip pat nebuvo anksčiau diagnozuotas ir gydytas kitos srities vėžys; 4) pacientai kraujo paėmimo dieną nesirgo patvirtinta uždegimine liga.

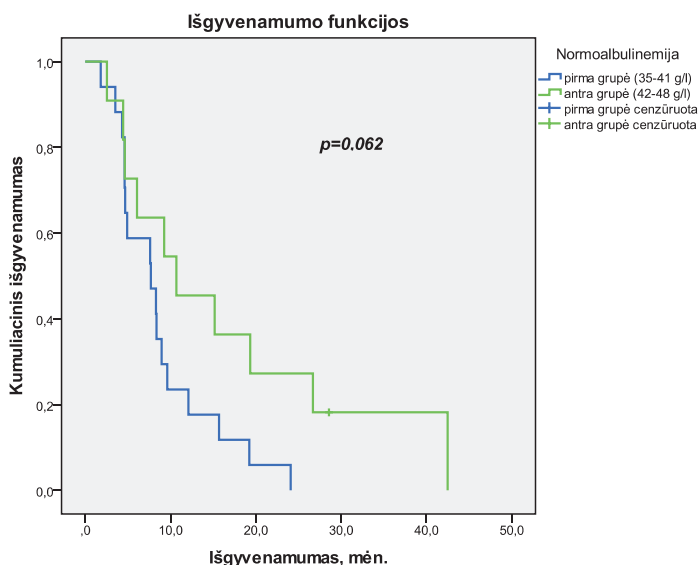
Visiems tiriamiesiems kraujo mėginiai paimti pagal standartines kraujo paėmimo procedūras, prieš operaciją. Kraujo serumas atskirtas nuo kraujo kūnelių, centrifuguojant 2000 g 10 min. Iki tyrimo serumo mėginiai laikyti -80 šaldikliuose. Albumino kiekis serume nustatytas LSMUL Klinikinės chemijos ir genetikos laboratorijoje bromkrezolio purpurinio metodu. Albumino kiekio serume norma – 35–48 g/l. Hipoalbuminemija nustatoma tuomet, kai albumino koncentracija serume yra mažesnė nei apatinė normos riba, šiuo atveju < 35 g/l. Pacientų klinikiniai duomenys (lytis, amžius diagnozės dieną, naviko charakteristikos, taikytas gydymas) surinkti retrospektyviai iš ligos istorijų, taip pat iš LSMUL Onkologijos klinikos ambulatorinių kortelių. Tiriamųjų mirties datos patikslintos Gyventojų registro tarnyboje prie Lietuvos Respublikos vidaus reikalų ministerijos. Visiems pacientams buvo atlikta naviko šalinimo operacija ir pooperacinis spindulinis gydymas. Išgyvenamumo analizei naudotas neparаметrinis įvertis, Kaplano-Mejerio kreivės (*Kaplan-Meier method*) logranginis testas (*Log-rank test*). Kiekybinių požymių vidurkiai lyginti taikant *t* kriterijų. Kokybinių požymių charakteristikos lygintos *chi* kvadrato testu. Požymis laikytas statistiškai reikšmingu, tikrinant statistines hipotezes, kai *p* < 0.05. Duomenų analizei naudotas statistinis SPSS 19.0 paketas (IBM Company, 2010).

## REZULTATAI

Ištirti 42 operuoti pacientai, sergantys GBM (lentele). Vidutinis tiriamųjų amžius diagnozės nustatymo dieną – 65,2 m. (± 11,6), amžiaus mediana – 67,6 m. (lentele). Kraujo serumo mėginiai (n = 42) paimti prieš operaciją ir atskirti nuo kraujo kūnelių (100 %). Nustatyta albumino koncentracija serume varijavo nuo 30 g/l iki 54 g/l, vidurkis – 41 g/l (± 6,2), mediana – 39,5 g/l (lentele). Bendras tiriamųjų išgyvenamumo trukmės vidurkis – 11,4 mėn. (± 1,7), išgyvenamumo mediana – 7,6 mėn. (± 1,2) (lentele). Normalus preoperacinio albumino kiekis serume nustatytas 28 tiriamiesiems (66,6 %). Pastarųjų išgyvenamumo trukmės vidurkis – 11,9 mėn. (± 2,0), mediana – 8,3 mėn. (± 0,9). Pacientus, turinčius normalų albumino kiekį – normoalbumin-

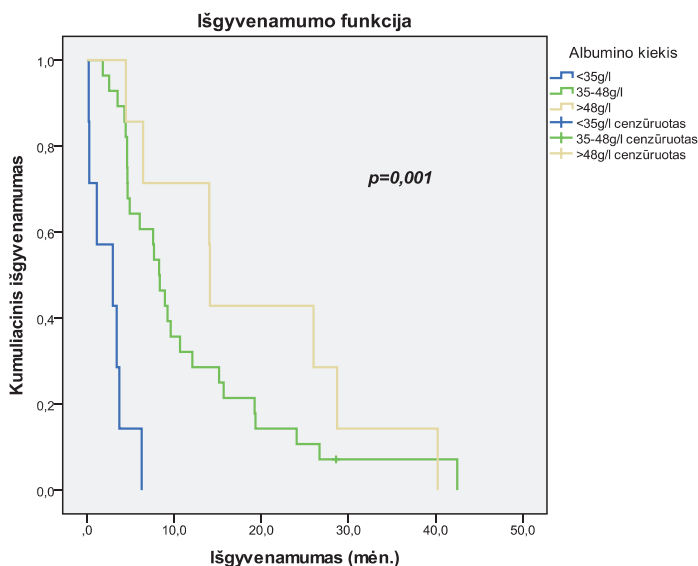
Lentelė. Tiriamųjų charakteristikos: amžiaus, albumino koncentracijos ir išgyvenamumo trukmės (mėn.) vidurkiai, apskaičiuoti atskirai tarp moterų ir vyrų (*p*, *chi* kvadratas).

Požymis	n	Moterys n = 24	Vyrai n = 18	p
Amžius, m.	42	66,5 (± 11,8)	63,5 (± 11,5)	0,427
Albumino kiekis, g/l	42	39,3 (± 5,3)	43,3 (± 6,7)	0,189
Išgyvenamumo trukmė, mėn.	41	10,1 (± 2,0)	n = 17 13,3 (± 2,9)	0,477



1 pav. Kaplano-Mejerio kreivės stratifikuotos pagal normoalbuminemijos grupes.

Pirmosios grupės pacientų išgyvenamumo trukmė tendencingai trumpesnė nei antrosios grupės (*p* = 0,062, logranginis testas).



2 pav. Kaplano-Mejerio kreivės stratifikuotos pagal albumino kiekį serume: 1) < 35 g/l – hipoalbuminemija, 2) 35–48 g/l – normoalbuminemija, 3) > 48 g/l – hiperalbuminemija.

Išgyvenamumo trukmė statistiškai reikšmingai skiriasi tarp hipoalbuminemijos ir kitų dviejų grupių (*p* = 0,001, logranginis testas). Tuo tarpu normoalbuminemijos ir hiperalbuminemijos grupių išgyvenamumo trukmė šioje imtyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė (*p* = 0,249, logranginis testas).

miją (35–48 g/l), serume, dar suskirstėme į dvi grupes: 1) pirmąją normoalbuminemijos grupę ( $n = 17$ ), jai priklauso pacientai, kurių albumino koncentracija serume yra tarp 35 ir 41 g/l ir 2) antrąją normoalbuminemijos grupę ( $n = 11$ ), kurių albumino koncentracija serume yra tarp 42 ir 48 g/l. Įvertinę šių grupių pacientų išgyvenamumo trukmes, nustatėme, kad pirmosios grupės pacientų prognozė kiek prasčiau, lyginant su antrąja, t. y. turi tendencijas trumpesnei išgyvenamumo trukmei, kai atitinkamai pirmosios grupės išgyvenamumo mediana – 7,7 mėn. ( $\pm 2,3$ ) ir antrosios grupės – 10,7 mėn. ( $\pm 5,0$ ) ( $p = 0,062$ , Kaplano-Mejerio kreivės, logranginis testas) (1 pav.). Hipoalbuminemija ( $< 35$  g/l) nustatyta septyniems tiriamiesiems (16,7 %). Pacientų išgyvenamumo trukmės vidurkis, esant hipoalbuminemijai, yra 2,6 mėn. ( $\pm 0,8$ ), mediana – 2,9 mėn. Hiperalbuminemijos ( $> 48$  g/l) atvejų pasitaike septyni (16,7 %). Išgyvenamumo trukmės vidurkis šioje grupėje – 19,1 mėn. ( $\pm 4,9$ ), mediana – 14,1 mėn. ( $\pm 0,1$ ). Tiriamųjų išgyvenamumo trukmės, vertinant hipoalbuminemijos, normoalbuminemijos ir hiperalbuminemijos tiriamųjų grupėse ( $p=0,001$ , Kaplano-Mejerio kreivės, logranginis testas) (2 pav.), statistiškai reikšmingai skyrėsi.

## APTARIMAS

Hipoalbuminemija yra nepriklausomas žymuo, kuris lemia blogą prognozę, sergant skrandžio adenokarcinoma, smulkialąstelinio plaučių ir kitais navikais [4, 5]. Duomenų apie galimą prognozinę preoperacinės albumino koncentracijos serume svarbą, sergant glioblastoma, iki šiol yra mažai. Pavieniuose duomenyse, paskelbtuose 1989 m. Neugut AI ir bendr., 1999 m. Schwartzbaum JA ir bendr. ( $n = 24$ ), hipoalbuminemija susieta su daug blogesne GBM pacientų prognoze [9, 10]. 2011 m. Borg N ir bendraautorai, atlikę išsamesnę retrospektyvinę studiją ( $n = 685$ ), patvirtino hipoalbuminemijos svarbą ir GBM pacientų prognozei [7]. Be to, autoriai pastebėjo, kad hipoalbuminemija lemia ir statistiškai reikšmingai didesnę perioperacinį mirtingumą (30 dienų po operacijos), šansų santykis 3,3 [95 % CI 1,8–6,1],  $p < 0,001$ . Atlikę daugiafaktorę Kokso regresijos analizę ( $n = 549$ ), autoriai nustatė, kad tiek amžius, gydymo būdas (chirurginis, spindulinis, chemoterapinis), tiek hipoalbuminemija yra statistiškai reikšmingi ir nepriklausomi sergančiųjų išgyvenamumo trukmės prediktoriai ( $p < 0,005$ ) [7].

Įvertinus mūsų atliktą tyrimą, gauti duomenys neprieštaruoja ankstesnių autorių duomenims ir hipoalbuminemijos, kaip blogos prognozės žymens, svarbai sergančiųjų glioblastoma išgyvenamumui. Įvertinus rezultatus, hipoalbuminemija statistiškai reikšmingai sutrumpino sergančiųjų išgyvenamumo trukmę, atitinkamai hipoalbuminemijos grupėje pacientų išgyvenamumo vidurkis tesiekė 2,6 mėn. ( $\pm 0,8$ ), lyginant su normoalbuminemijos grupės išgyvenamumo vidurkiu – 11,9 mėn. ( $\pm 2,0$ ) ( $p = 0,001$ ). Ir netgi, tarpusavyje lyginant normoalbuminemijos grupes (mažesnės albumino normos grupę su didesnės albumino normos grupe), gautos tendencijos prasčiau sergančiųjų

prognozei ( $p = 0,062$ ). Manome, kad, ištyrus didesnę pacientų skaičių, galima gauti statistiškai patikimą skirtumą. Visa tai rodo, kad albumino kiekis serume ir normos ribose yra reikšmingai susijęs su išgyvenamumo trukme. Būtinai tolimesni išsamesni tyrimai, įvertinant albumino (galbūt ir koreguotos hipoalbuminemijos) reikšmę ir įtaką sergančiųjų GBM prognozei.

## IŠVADOS

Taigi, hipoalbuminemija yra vienas iš potencialių nepalankios prognozės žymenų pacientams, sergantiems glioblastoma. Kuo mažesnė preoperacinio albumino koncentracija serume, tuo, tikėtina, trumpesnė sergančiųjų GBM išgyvenamumo trukmė. Remdamiesi literatūros ir mūsų atlikto tyrimo duomenimis, siūlome nepamiršti įvertinti preoperacinio albumino kiekį serume, kuris gali padėti apsispręsti dėl tolimesnės gydymo taktikos, kartu įvertinant paciento prognozę.

Gauta:  
2012 03 15

Priimta spaudai:  
2012 04 25

## Literatūra

- Gudinavičienė I, Pranys D, Juozaitytė E. Impact of morphology and biology on the prognosis of patients with gliomas. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(2): 112–20.
- Cecener G, Tunca B, Egeli U, Bekar A, Tezcan G, Erturk E, Bayram N, Tolunay S. The promoter hypermethylation status of GATA6, MGMT, and FHIT in glioblastoma. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32(2): 237–44.
- Reingardienė D. Albuminas ir jo vartojimas. *Medicina* 2002; 38(3): 349–52.
- Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH, Wang LS, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(8): 1041–8.
- Espinosa E, Feliu J, Zamora P, Gonzalez Baron M, Sanchez JJ, Ordon ez A, Espinosa J. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12(1–2): 67–76.
- Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, Negrier S, Dumontet C, Mackey JR. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer* 2006; 107(11): 2698–705.
- Borg N, Guilfoyle MR, Greenberg DC, Watts C, Thomson S. Serum albumin and survival in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2011; 105(1): 77–81.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC Press, 2007.
- Neugut AI, Fink DJ, Radin D. Serum cholesterol and primary brain tumours: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4): 798–801.
- Schwartzbaum JA, Lal P, Evanoff W, Mamrak S, Yates A, Barnett GH, Goodman J, Fisher JL. Presurgical serum albumin levels predict survival time from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 1999; 43(1): 35–41.

V. Ašmonienė, A. Tamašauskas, A. Sinkus

**SERUM ALBUMIN LEVEL IN SURVIVAL FOR  
GLIOBLASTOMA PATIENTS**

**Summary**

Glioblastomas are the most common and aggressive primary Central Nervous System tumors in the adult population. One of the clinical signs in patients with glioblastoma to assess prognosis could be serum albumin level which is already recognized as a predictive marker for many acute and chronic conditions and is

independently associated with poor prognosis for many solid tumors such as stomach, lungs and others.

The objective of this study was to assess the significance of serum albumin level for the survival time of glioblastoma patients. 42 glioblastoma patients were investigated. Serum samples were taken before surgery. Serum albumin were evaluated by Bromocresol Purple method. Hypoalbuminaemia was found in 16.7% of patients. Patients survival rate in hypoalbuminemia group was significantly shorter than in normal serum albumin group ( $p = 0.001$ , Kaplan-Meyer curves).

**Keywords:** albumin, serum, glioblastoma, survival.