

**КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО (I-II СТАДИИ) НА ОСНОВАНИИ  
ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

**Таганович А.Д.,**

*Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО  
«Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

**Ковганко Н.Н.,**

*К. х. н., доцент кафедры биологической химии УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

**Броницкий С.К.,**

*студент 3-го курса лечебного факультета УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

**Шумельчик В.В.,**

*студент 3-го курса лечебного факультета УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

**Готько О.В.,**

*ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»  
Минск, Беларусь*

**Прохорова В.И.**

*ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»  
Минск, Беларусь*

**Колб А.В.**

*К. б. н., доцент кафедры биологической химии УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», Минск, Беларусь  
ataganovich@gmail.com; mikalai44@tut.by; broniw@tut.by, shumil7@tut.by;  
babuka05@mail.ru; vprohorova@mail.ru, kolb\_av@tut.by*

**Аннотация.** Исследован уровень CYFRA 21-1, усредненное количество рецепторов CXCR1 в гранулоцитах и количество лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2 в крови пациентов с аденокарциномой легкого (I-II стадии). Показано, что выраженность увеличения содержания данных показателей позволяет с высокой вероятностью предсказывать рецидив у данных пациентов.

**Ключевые слова:** аденокарцинома легкого, рецидив, кровь, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2.

## TREATMENT EFFECTIVENESS CONTROL OF PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA (I-II STAGES) BASED ON LABORATORY INDICATORS

*\*Tahanovich A.D., \*Kauhanka N.N., \*Bronitsky S.K., \*Shumelchik V.V.,  
\*\*Gotko O.V., \*\*Prokhorova V.I., Kolb A.V.*

*\*Belarusian State Medical University,*

*\*\*"N.N. Alexandrov Republic Centre of Oncology and Medical Radiology"*

*Minsk, Belarus*

*ataganovich@gmail.com; mikalai44@tut.by; broniw@tut.by, shumil7@tut.by;  
babuka05@mail.ru; vprohorova@mail.ru, kolb\_av@tut.by*

*The level of CYFRA 21-1, the average number of CXCR1 receptors in granulocytes and the number of lymphocytes equipped with the CXCR2 receptor in the blood of patients with lung adenocarcinoma (I-II stages) were studied. It has been shown that the severity of the increase in the content of these indicators makes it possible to predict relapse in these patients with a high probability.*

**Key words:** *lung adenocarcinoma, relapse, blood, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2.*

Рак легкого является ведущей причиной в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1]. У женщин он занимает второе место. В большинстве случаев (80%-85%) это немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который на основании гистологического исследования чаще всего является аденокарциномой (АК) (половина всех случаев первично диагностированного рака легкого) [2].

Даже на ранних стадиях 5-летний барьер выживаемости преодолевают только 60-70% пациентов с I стадией НМКРЛ и 35-40% - со II стадией (по классификации TNM). Основой лечения таких пациентов (стадии I-IIIa) служит анатомическая резекция опухоли в ходе хирургического вмешательства. Пациентам как правило, выполняется операция в объеме R0, что предполагает полное удаление опухолевой ткани. Тем не менее, в ходе послеоперационного наблюдения у 20% пациентов даже при I стадии диагностируется рецидив [3]. Он обусловлен наличием скрытых метастазов или оставшихся опухолевых клеток после резекции.

Алгоритм мониторинга пациентов с НМКРЛ включает проведение врачебного осмотра каждые 3 месяца в течение первых двух лет после операции [4]. Согласно ему, в случае удовлетворительного самочувствия пациента компьютерная томография (КТ) проводится через 6 месяцев и через год после проведенного лечения. По сути, это сроки выявления раннего рецидива.

Между тем, рецидив может сформироваться и до 6 месяцев или в период 6 месяцев – 1 год после операции. То есть, имеется необходимость поиска предикторов, способных служить важным дополнением проводимого мониторинга, чтобы выявлять или предсказывать рецидив опухоли у каждого конкретного пациента после оперативного лечения как можно раньше.

Проведенные нами ранее исследования позволили предложить 3 показателя в крови, измеряя дооперационный уровень которых возможно прогнозировать высокую или низкую безрецидивную выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого [5]. В их число вошли фрагмент 19 цитокератина CYFRA 21-1, плотность расположения рецептора CXCR1 на гранулоцитах (CXCR1, MFI, гранулоциты) и доля лимфоцитов в общей популяции этих клеток в крови, снабженных рецептором CXCR2 (CXCR2, %, лимфоциты). Лигандами для этих рецепторов являются цитокины, которые принимают участие в формировании опухоли. Было показано, что комбинированное их определение в составе сформированного регрессионного уравнения имеет преимущество в качестве прогностического фактора по сравнению с каждым из показателей в отдельности. Эти находки послужили основанием для изучения вышеназванных показателей для мониторинга рецидива опухоли в течение 1 года после хирургического лечения.

**Целью** настоящей работы явилось изучить возможность использования до- и послеоперационного уровня CYFRA 21-1, интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах (CXCR1, MFI, гранулоциты); доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, в общей популяции лимфоцитов крови, (CXCR2, %, лимфоциты), а также их комбинированной модели для предсказания рецидива после резекции опухоли у пациентов с I-II стадиями АК.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) с впервые диагностированной аденокарциномой легкого I -11 и 17 - II стадии. У всех была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции соответственно на автоматическом анализаторе (CYFRA 21-1) и проточном цитометре (рецепторы).

**Результаты и обсуждение.** Уровень всех определяемых показателей, будучи повышенным до операции, через 3 недели после операции резко снижается. Данные, полученные в ходе мониторинга уровня определяемых показателей, показывают, что у всех пациентов с отсутствием рецидива медианы значений через 3 и 6 месяцев после лечения существенно не изменяются по сравнению с уровнем через 3 недели. В то же время, у всех пациентов с развившимся рецидивом уровень анализируемых показателей через 3 и 6

месяцев после проведенного лечения увеличивался. Разница через 6 месяцев по сравнению с уровнем показателя через 3 месяца и через 3 месяца по сравнению с уровнем показателя через 3 недели статистически достоверна. По мере увеличения срока наблюдения, уровень показателей увеличивается, при этом чем выше вероятность развития рецидива, тем выше рост. Примечательно, что это увеличение предшествует обнаружению рецидива с помощью компьютерной томографии.

Проведение ROC-анализа, построение графиков Каплана-Майера, моделей пропорциональных рисков Кокса показали, что по результатам измерения разницы уровня всех определяемых показателей в период 3 недели - 3 месяца, 3 - 6 месяцев, 3 недели - 6 месяцев после операции и последующего ее использования для расчета регрессионного уравнения комбинированной модели можно использовать для прогнозирования вероятности рецидива.

#### **Выводы:**

1. Уровень CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах и CXCR2, % в лимфоцитах крови имеют высокую информативность в определении вероятности послеоперационного рецидива с ДЭ от 66,3% до 76,9%.

2. Вероятность рецидива по результатам измерения разницы уровня показателей через 3 недели и через 3 месяца, через 3 и 6 месяцев после операции и последующего расчета регрессионного уравнения комбинированной модели позволяет предсказать с ДЭ 80,5% (ДЧ – 83,2%, ДС – 77,5% при ПЗ 0,047) и 83,4% соответственно (ДЧ – 82,6%, ДС 89,3% при ПЗ 0,096).

3. ДЭ использования комбинированной модели для разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах крови пациента, измеренного через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 88,3% (ДЧ – 89,2%, ДС - 87,5% при ПЗ 0,141). Это значит, что если результат больше 0,141, то в 84,9% случаев у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении уравнения  $\leq 0,141$  у 91,7% пациентов будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

#### **Список литературы**

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2011—2020 гг. А. Е. Океанов [и др.] / под редакцией С. Л. Полякова Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2022. 442 с.

2. Clark S.B., Alsubait S. Non Small Cell Lung Cancer. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

3. Wang C.Y., Persistently high serum carcinoembryonic antigen levels after surgery indicate poor prognosis in patients with stage I non-small-cell lung cancer. /

C.Y. Wang, M.S. Huang, M.H. Huang, et al. //J Surg Res. 2010. – Vol. 163, № 2. – P. e45-50.

4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол (под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного). 2019. -Минск «Профессиональные издания», 613 с.

5. Таганович А.Д., Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака лёгкого на основе лабораторных показателей / А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко, В.И. Прохорова и др. //Биомедицинская химия 2021, том 67, выпуск 6, с. 507-517.