

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОНМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

А.А. Галуза, А. А. Кручко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кафедра патологической физиологии

Кафедра общей химии

Научные руководители: старший преподаватель **Т.А. Кулеш**, доцент **Н.Н. Ковганко**

Резюме

Рак лёгкого среди раковых заболеваний является не только самой встречаемой патологией, но и самой летальной. Одной из ключевых причин является позднее определение заболевания (рецидива). В соответствии с ПОСТАНОВЛЕНИЕМ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ от 6 июля 2018 г. № 60 **Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»** в течение первых двух лет после радикальной операции или химиолучевой терапии по радикальной программе каждые 3 месяца проводится врачебный осмотр и выполняется КТ каждые 6 месяцев. Другие исследования выполняются по показаниям. После 2 лет наблюдения периодичность контрольных обследований составляет 1 год, но о наличии рецидива заболевания можно узнать на третьем месяце после проведения лечения. Таковыми являются CYFRA 21-1, SCC, CXCR₁, CXCR₂ и др.

Ключевые слова: рак лёгкого, CYFRA 21-1, SCC, CXCR₁, CXCR₂.

Введение

Рак лёгкого представляет собой новообразование, развивающиеся из патологически измененных клеток эпителия, выстилающего внутренние поверхности бронхов и бронхиальных желез. Данная болезнь является самой распространенной среди раковых заболеваний: от общего количества раковых заболеваний рак легкого в 2022 году диагностирован в 12,4% (2,5 млн). Из всех онкологических заболеваний именно рак лёгкого занимал лидирующие места по количеству смертей: 1,8 млн или 18,7% от общего числа смертей рака [1]. Рак лёгкого классифицируется на немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), который разделяется на аденокарциному (50%), плоскоклеточный рак (47%) и крупноклеточный рак (3%) [5]. Информативным методом дополнительной диагностики и прогнозирования исхода НМРЛ является определение концентрации в крови участников метаболизма опухоли. К преимуществам относятся доступность и минимальную инвазивность, а к недостаткам — невысокая чувствительность и специфичность. Ведётся дискуссия по поводу использования фрагмента 19 цитокератина (CYFRA 21–1), антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) и др.

Цель: На основе данных анализа историй болезней пациентов и современной литературы проанализировать методы диагностики плоскоклеточного рака лёгкого; рассмотреть симптомы рака лёгкого; рассчитать диагностическую эффективность показателя CYFRA 21–1; на основе показателей CXCR₁, CXCR₂ и CYFRA 21–1 рассчитать диагностическую эффективность для комбинированной модели; рассчитать диагностическую эффективность показателя SCC; сделать вывод о наиболее эффективном показателе с целью определения заболевания (рецидива).

Материалы и методы

Проводилось 2 исследования в период 2021–2022 гг. и 2022–2023 гг. на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». В первом исследовании приняли 48 пациентов), поступивших в стационар в период 2021–2022 гг., у которых впервые диагностирован ПКРЛ III стадии. Третья стадия подразделяется на 3 вида (таблица 1).

Таблица 1 - деление III стадии рака легкого на подтипы в зависимости от размера опухоли T и распространенности регионарных метастазов N

Подтип	Комбинация T и N
IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0
IIIB	T1N3M0, T2N3M0, T3N2M0, T4N2M0
IIIC	T3N3M0, T4N3M0

Параметры пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Параметры пациентов, прошедших исследование в период 2021–2022 гг.

TNM	Мужчины	Женщины
T ₁ N ₂ M ₀	5	2
T ₂ N ₂ M ₀	4	3
T ₃ N ₁ M ₀	4	3
T ₃ N ₂ M ₀	4	3
T ₄ N ₀ M ₀	4	4
T ₄ N ₁ M ₀	5	2
T ₄ N ₂ M ₀	3	2

У пациентов с комбинацией ПКРЛ T₁N₂M₀, T₂N₂M₀, T₃N₁M₀ и T₃N₂M₀ была проведена хирургическая резекция опухоли (объём хирургического вмешательства — R0) и назначена адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) в количестве 4 курсов. У пациентов с комбинацией T₄N₀M₀, T₄N₁M₀ и T₄N₂M₀ предварительно проведено 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ), затем выполнена хирургическая резекция опухоли (объём хирургического вмешательства — R0), с последующим назначением 2 курсов АПХТ. Курс полихимиотерапии (как НПХТ, так и АПХТ) включает комбинацию винорельбина (25–30 мг/м²) и цисплатина (80 мг/м²)[2].

Комбинированная модель прогнозирования безрецидивной выживаемости включает в себя регрессионное уравнение (Y) определения трёх показателей: концентрация антигена CYFRA 21–1 в сыворотке крови (X₁), относительное количество (%) рецептора CXCR₁ в лимфоцитах (X₂), относительное количество (%) рецептора CXCR₂ в моноцитах (X₃)[4]:

$$Y = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 * X_1 + 1,901 * X_2 + 0,279 * X_3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 * X_1 + 1,901 * X_2 + 0,279 * X_3)}$$

Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических ROC—кривых с последующим вычислением площади под ROC—кривой (AUC). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Во втором исследовании приняли 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин), поступившие в стационар в период 2022–2023 гг., у которых впервые выявлен ПКРЛ I (34,4%) или II (65,6%) стадии. Параметры пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Параметры пациентов, прошедших исследование в период 2022–2023 гг.

Параметр	Значение
Общее количество пациентов	32
Возраст, лет (M±σ)	58±20,5
Пол (м/ж)	21/11
Стадия	
I	11 (34,4%)
II	21 (65,6%)
Распространённость опухолевого процесса	

T ₁	7 (23,4%)
T _{2a}	12 (34,8%)
T _{2b}	10 (28,8%)
T ₃	3 (9,4%)
Поражение региональных лимфотических узлов	
N ₀	11 (34,4%)
N ₁	21 (65,6)
Степень дифференцировки опухоли	
G _I	3 (9,4%)
G _{II}	19 (59,4%)
G _{III}	9 (28,1%)
Локализация	
Правое лёгкое	11 (34,4%)
Левое лёгкое	21(65,6%)

Уровень всех показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 месяца и 6 месяцев после последнего курса АПХТ соответственно[3].

Результаты и их обсуждение

Диагностика заболевания происходит при использовании рентгеновской томографии, бронхоскопии, цитологического исследования мокроты и трансторакальной пункционной биопсии. Наиболее распространенные симптомы: непроходящий кашель, боль в груди (прорастание опухоли в грудную клетку), гемоптизис (кровохарканье), общее недомогание, беспричинное снижение веса, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, гипертермия, паранеопластические синдромы (боли в суставах, синдром Кушинга и т. п.), одышка (ателектаз лёгкого, опухолевый плеврит), осиплость голоса (врастание в возвратный нерв), дисфагия (врастание в пищевод), синдром сдавления верхней полой вены (врастание в верхнюю полую вену).

Концентрация SCC, CYFRA 21-1, а также показателей CXCR₁, CXCR₂ и CYFRA 21-1 комбинированной модели максимально отличается во временном интервале 3 недели – 6 месяцев, что говорит о рецидиве заболевания. Минимальные изменения тех же показателей отмечается во временном интервале 3 недели – 3 месяца. Концентрация приведена в таблице 4.

Таблица 4 — Разница значений исследуемых показателей в группах пациентов с ПКРЛ в периоды 3 недели – 3 месяцев, 3 месяца – 6 месяцев и 3 недели – 6 месяцев после лечения

Показатель	рецидив	До лечения – 3 нед. после лечения	Интервал после лечения		
			3 нед – 3 мес	3 мес – 6 мес	3 нед – 6 мес
CYFRA 21-1	Нет	1,27	0,02	0,03	0,04
	Есть	2,56	0,95	1,49	2,38
CXCR ₁	Нет	1,25	0,03	0,03	0,05
	Есть	1,91	0,35	0,59	0,92
CXCR ₂	Нет	0,55	0,02	0,03	0,05
	Есть	0,79	0,24	0,46	0,71
Комбинированная модель	Нет	0,20	0,00	0,00	0,00
	Есть	0,37	0,06	0,13	0,19
		9	2	3	5
		2	0	2	1

На рисунке 1 показано изменение концентрации SCC у пациентов с ПКРЛ.

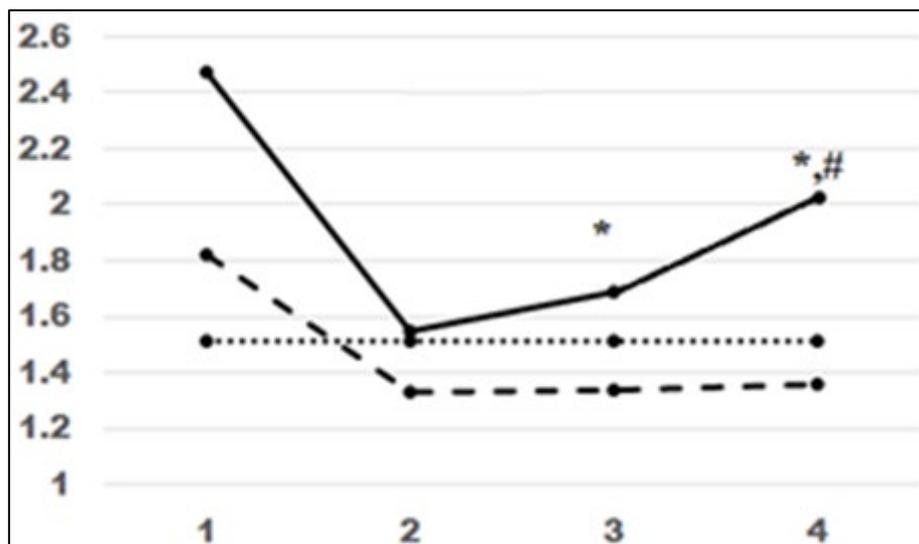


Рисунок 1 — изменение концентрации SCC у пациентов с ПКРЛ

У пациентов, у которых развился рецидив, наблюдалось первоначальное снижение. Причем, как правило, это снижение не достигало порогового значения для здоровых людей. Потом имел место постепенный рост уровня. У пациентов, у которых не было рецидива, уровень сначала снижался, а потом практически не изменялся. Причем этот уровень был ниже порогового значения (1,5 нг/мл).

Выводы

Все показатели наиболее эффективны во временном интервале 3 недели – 6 месяцев. Комбинированная модель показала самую высокую диагностическую эффективность (95,8%), что говорит о максимальной результативности при определении заболевания. Диагностическая эффективность определения уровня SCC составляет от 77,2% до 89,5% в зависимости от сроков проведения исследования. Концентрация маркера SCC превышала пороговый показатель в диапазоне 3 недели – 3 месяца, что позволяет диагностировать рецидив на более раннем этапе.

Список литературы:

1. <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
2. Фундаментальная наука в современной медицине – 2024: сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине – 2024» / под. ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка – Минск : БГМУ, 2024 – 323 с.
3. Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2024: сборник тезисов докладов LXXVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / под. ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка – Минск :БГМУ, 2024 – 1705 с.
4. Tahanovich A.D., Kauhanka N.N., Prohorova V.I., et al. Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B* 2022;16, 154–163.
5. Li M., Zhan C., Sui X., et al. A Proposal to Reflect Survival Difference and Modify the Staging System for Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Based on the Machine Learning. *FrontOncol.* 2019;9:771.



КАФЕДРА ОБЩЕЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ



САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ
КАФЕДРА ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ:
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ
СТУДЕНЧЕСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
СНК «ИСКАТЕЛИ СУТИ» КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

V ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ»

Сборник материалов

Под редакцией

Ректора СамГМУ, профессора РАН, заслуженного деятеля науки РФ **А.В. Колсанова**,
Президента и Почетного ректора СамГМУ, академика РАН, лауреата Государственной
премии РФ и трижды лауреата премии Правительства РФ, заслуженного деятеля науки РФ,
профессора **Г.П. Котельникова**, заведующего кафедрой общей и клинической патологии
доцента **М.Ф. Иванова**, профессора кафедры общей и клинической патологии СамГМУ,
заслуженного работника высшей школы РФ, профессора **Т.А. Федориной**

Самара, 2025