

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ СТАДИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

**Таганович А. Д., *Ковганко Н. Н., **Прохорова В. И.,
**Готько О. В., **Державец Л. А., *Мурашко Д. И.*

**УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
**ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
Минск, Беларусь
ataganovich@gmail.com; vprohorova@mail.ru
mikalai44@tut.by; babuka05@mail.ru;
dzerzhavets@gmail.com; sherstyanoymurovei@mail.ru.*

Созданы математические модели, которые позволяют на основании определения в крови уровня белков и клеток определить распространенность опухолевого процесса при аденокарциноме и плоскоклеточном раке – основных гистологических подтипах немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), дифференцировать ранние стадии ракового процесса и оценивать вероятность опухолевой прогрессии НМКРЛ в первый год после проведенного лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; распространенность; прогноз; регрессионное уравнение.

SEARCH FOR NEW BIOMARKERS FOR DIAGNOSING EARLY STAGES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND PREDICTING TUMOR PROGRESSION

**Taganovich A.D., *Kauhanka N.N., **Prokhorova V.I.,
**Gotko O. V., **Derzhavets L.A., *Murashko D.I.*

**Belarusian State Medical University,
** N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology
and Medical Radiology
Minsk, Belarus*

Mathematical models have been created that allow, based on the determination of the level of proteins and cells in the blood, to determine the prevalence of the tumor process in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma – the main histological subtypes of non-small cell lung cancer (NSCLC), to differentiate the early stages of the cancer process and to predict the risk of tumor progression of NSCLC in the first year after the treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; prevalence; forecast; regression equation.

Рак легкого остается одним из самых частых и неблагоприятных, в плане исхода, онкологических заболеваний. Каждый год в мире регистрируется 1,83 миллиона новых случаев рака легкого и 1,59 миллиона умерших от него [1]. Самой распространенной гистологической формой рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), которому принадлежит 80%. Основными подтипами его являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПКРЛ). У подавляющего количества пациентов заболевание

обнаруживается только в поздних стадиях заболевания, когда опухолевые проявления уже получают системное распространение, и эффективность проводимого лечения невелика [2-4]. Выживаемость таких пациентов не превышает 13%. Между тем, пятилетняя выживаемость пациентов с I стадией НМКРЛ в два раза выше, чем у пациентов с впервые диагностированной II стадией заболевания [5]. Таким образом, имеется насущная необходимость выявления НМКРЛ на ранних стадиях этого заболевания и поиска надежных, объективных критериев для дифференциальной диагностики I и II стадий. На сегодняшний день они, большей частью, отсутствуют.

Перспективным инструментом для обнаружения рака легкого в начальных стадиях могут быть рецепторы и их лиганды, клетки и белки крови. Однако они не нашли широкого применения из-за низкой диагностической эффективности [6].

Целью работы явилась разработка комбинации биомаркеров в крови, определение уровня которых повышает эффективность их использования в диагностике ранних стадий НМКРЛ и определения вероятности прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

Материалом для исследования служила кровь и сыворотка крови 152 пациентов (93 мужчины и 59 женщин) с впервые диагностированным первичным НМКРЛ. У 91 пациента была АК и у 61 – ПКРЛ. В качестве группы сравнения обследованы 36 здоровых людей и 13 пациентов с гамартомой. В сыворотке крови обследуемых определяли уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и гиалуроновой кислоты иммуноферментным методом, С-реактивного белка (СРБ) – турбидиметрическим методом, альбумина – фотометрическим методом. В крови определяли количество лейкоцитов, плотность расположения рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в этих клетках методом проточной цитометрии.

Диагностическая эффективность анализируемых по отдельности тестов на CYFRA 21-1, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ у пациентов с АК и с ПКРЛ была <75%. Разработаны регрессионные уравнения, использующие комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития АК и ПКРЛ (P1 и P2), которые позволяют судить о вероятности наличия у пациентов с НМКРЛ начальной стадии развития опухоли (рис.1,2). Для этого использовался метод пошагового включения вышеназванных показателей с тем, чтобы обосновать их оптимальную комбинацию, способную улучшить диагностические параметры. С помощью ROC-анализа установлены оптимальные значения порогов классификации. В интервале 0,307-0,483 вероятность наличия АК в I-II стадиях ее развития составляет 97,9%. При ПКРЛ интервал пороговых значений находится в пределах 0,321 – 0,529. Прогностическая ценность положительного результата – 96,7%.

$$P1 = \frac{\exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}$$

Рисунок 1. Уравнение логистической регрессии для комбинированного определения концентрации антигенов Cyfra 21-1 (X1), CXCL5 (X2), С-реактивного белка (X3) в сыворотке крови и интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 (MFI CXCR2) на лимфоцитах крови (X4) у пациентов с АК, P1 – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; числа перед значениями концентраций – коэффициенты логистической регрессии; \exp ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма.

$$P2 = \frac{\exp(-3,207 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4 + 0,608 \times X5)}{1 + \exp(-3,207 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4 + 0,608 \times X5)}$$

Рисунок 2. Уравнение логистической регрессии для комбинированного определения концентрации антигенов SCC (X5), CXCL5 (X2), С-реактивного белка (X3) в сыворотке крови и интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 (MFI CXCR2) в лимфоцитах крови (X4) у пациентов с ПКРЛ.

Для определения вероятности развития прогрессирования немелкоклеточного рака легкого в ранних стадиях разработано уравнение логистической регрессии P3. Результаты определения его значения для прогнозирования риска опухолевой прогрессии характеризуются следующими величинами: пороговое значение – 0,507, диагностическая чувствительность – 87,0%, диагностическая специфичность – 91,2%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 88,9% и 89,7% соответственно, диагностическая эффективность – 89,3%.

$$P3 = \frac{\exp(-1,247 + 0,097 \times X1 + 0,014 \times X2 + 0,011 \times X3 + 0,004 \times X4 + 5,317 \times X5 - 0,311 \times X6)}{1 + \exp(-1,247 + 0,097 \times X1 + 0,014 \times X2 + 0,011 \times X3 + 0,004 \times X4 + 5,317 \times X5 - 0,311 \times X6)}$$

Рисунок 3. Уравнение логистической регрессии для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями НМРЛ.

Примечание: X1 – результат определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X2 – интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах; X3 – относительное количество (%) рецептора CXCR2 в лимфоцитах; X4 – относительное количество рецептора CD44v6 в моноцитах; X5 – результат определения отношения С-РБ/альбумин в крови; X6 – результат определения отношения лимфоциты/моноциты в крови; P3 – результат регрессионного уравнения.

Помимо путей увеличения диагностической эффективности прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов на дотерапевтическом этапе нами установлено, что для дифференциальной диагностики I и II стадий НМКРЛ может использоваться уровень гиалуроновой кислоты в сыворотке крови. Как оказалось, указанное вещество является

лигандом для рецептора межклеточной адгезии CD44v6 и его концентрация статистически значимо нарастает при увеличении распространенности опухолевого процесса и наличии регионарных и отдаленных метастазов. Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ >19,1 нг/мл, но <28,1 нг/мл позволяет выявить ранние стадии заболевания с чувствительностью 81,2% и специфичностью 89,7% (диагностическая эффективность – 84,3%). Концентрация этого же параметра >19,1 нг/мл, но <25,1 нг/мл соответствует I стадии НМКРЛ с чувствительностью 72,2% и специфичностью 99,2% (диагностическая эффективность – 80,6%).

Таким образом, проведенные работы по поиску новых биомаркеров или их эффективной комбинации с известными ранее показали высокий уровень их диагностической эффективности в отношении не только диагностики ранних и поздних стадий, но в дифференциальной диагностике I и II стадий и прогнозировании вероятности опухолевой прогрессии в первый год после проведенного лечения.

Список литературы

1. Ferlay J., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, Bray F. // *Int. J. Cancer*. 2015. – Vol. 136, № 5. – E359–386.
2. Molina R., Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology / R. Molina, J.M. Auge, X. Bosch, J.M. Escudero, N. Vinolas, R. Marrades, J. Ramirez, E. Carcereny, X. Filella. // *Tumor Biol*. 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 121–129.
3. DeCotiis C., Inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer in a CT-scan screening cohort: background review of the literature / C. DeCotiis, Y. Hu, A.K. Greenberg, M. Huie, J-C.J. Tsay, H. Pass, J.D. Goldberg, W.N. Rom // *Cancer Biomarkers*. 2016. – Vol.16, № 2. – P. 219-233.
4. Chen L., Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Chen, Y. Zubin, G. Wei, L. Qingyun, W. Yanan, L. Yafei, B. Li // *Cancer Biomark*. 2014. – Vol.14, № 6. – P. 469-481.
5. Woodard G. Lung cancer staging and prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016. – Vol. 170. – P. 47–75.
6. Sylman J.L., The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis / J.L. Sylman, A. Mitrugno, M. Atallah, G.W. Tormoen, J.J. Shatzel, S.T. Yunga, T.H. Wagner, J.T. Leppert, P. Mallick, O.J. T. McCarty // *Front. Oncol*. 2018. – Vol. 21, № 8 – P. 78-86.