

УДК 616.24-006.6:612.11-074:577.121

## Уровень CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Диагностическая ценность определения

*Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) — основная причина смертности вследствие злокачественных новообразований. НМКРЛ подразделяется на несколько гистологических подтипов, наиболее распространенными из которых являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПКРЛ). В настоящее время отсутствуют информативные показатели в крови, которые позволили бы судить о наличии и распространенности НМКРЛ.

Целью исследования было изучение количественных взаимоотношений концентрации хемокина CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с наиболее распространенными гистологическими формами НМКРЛ — аденокарциномой (АК) и плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ) и определение их диагностической ценности у пациентов с НМКРЛ.

Материалом служила кровь 109 пациентов с ПКРЛ, 94 пациентов с АК, 13 человек с гамартомой легкого и 40 здоровых людей. Концентрацию CXCL5 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Относительное количество клеток лейкоцитарного ряда, снабженных рецептором CXCR2, и плотность его расположения в них (MFI) измеряли методом проточной цитометрии.

Доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2 и MFI CXCR2 в лейкоцитах и моноцитах пациентов с АК и ПКРЛ, значительно превышает таковую у здоровых людей и пациентов с гамартомой. Доля лимфоцитов с CXCR2 имеет коррелятивную связь средней силы с АК и ПКРЛ. Этот же показатель был существенно выше у пациентов с большим размером опухоли, метастазами в регионарные лимфоузлы и внутренние органы вне зависимости от гистологического типа НМКРЛ. Рассчитанное пороговое значение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет отличить I от II стадии НМКРЛ с чувствительностью 51,2 % при вероятности истинно отрицательного результата 98,7 %. Этот же показатель может использоваться в диагностике ранних стадий (I+II) с чувствительностью — 97,1 %, специфичностью — 52,4 % и отличия ранних стадий от поздних (III+IV) с чувствительностью — 78,9 %, специфичностью — 84,4 %.

Таким образом, в крови пациентов с АК и ПКРЛ имеют место однотипные изменения уровня CXCL5 и CXCR2. Для CXCL5 они незначительные и проявляются на поздних стадиях НМКРЛ. Доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, может использоваться для диагностики ранних стадий, в том числе дифференциальной диагностике I и II стадий. В этом преимущество использования этого показателя по сравнению с CYFRA 21-1.

**Ключевые слова:** хемокин, рецептор, CXCL5, CXCR2, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, кровь.

**Введение.** Рак легкого является наиболее частой причиной смертности вследствие злокачественных новообразований среди мужчин и женщин [1]. Самой частой (85 %) формой рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который подразделяется на аденокарциному (АК) (40 % случаев НМКРЛ), плоскоклеточный рак (ПКРЛ) (25 %) и крупноклеточный рак (10 %).

Несвоевременная диагностика НМКРЛ существенно ухудшает прогноз его течения. Пятилетняя выживаемость пациентов с установленной I стадией заболевания составляет 50–73 % и снижается практически в два раза уже на II стадии заболевания, несмотря на радикальное лечение. У пациентов с диагностированной IV стадией НМКРЛ аналогичный показатель составляет лишь 2–13 % [1].



В настоящее время не существует информативных лабораторных показателей, позволяющих выявить ранние стадии этого заболевания. Для подтверждения диагноза НМКРЛ нередко используется концентрация фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) и антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке крови пациентов. Однако диагностическая чувствительность этих тестов при НМКРЛ невысока и составляет 48,7 % и 39,1 % соответственно [2]. Данные других исследований демонстрируют отсутствие их информативности при определении стадии этого заболевания, метастазирования и степени дифференцировки опухоли [3].

Инвазивный рост любого злокачественного новообразования сопровождается повреждением тканей и формированием воспалительного микроокружения опухоли. Воспаление в свою очередь способствует привлечению в зону онкогенеза иммунных клеток, цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствующих пролиферации, ангиогенезу и метастазированию опухоли [4].

CXCL5 (ENA78) относится к ангиогенным СХС-хемокинам, индуцирующим хемотаксис иммунных клеток в воспалительный очаг посредством связывания с его рецептором CXCR2. Был продемонстрирован увеличенный уровень этого хемокина в опухолевых клетках различных видов рака, в том числе и рака легкого. Отмечена связь его концентрации в опухолевой ткани со стадиями НМКРЛ, метастазированием опухоли, а также степенью дифференцировки ее клеток. Рост уровня CXCL5 в опухолевой ткани НМКРЛ сопровождается увеличением концентрации его рецептора CXCR2. Повышенная экспрессия CXCR2 в клетках опухоли ассоциирована с поздними стадиями и метастазированием НМКРЛ, а подавление передачи сигнала по оси CXCL5/CXCR2 приводит к торможению онкогенеза [5].

Сведения об эффективности определения CXCL5 и CXCR2 в крови при диагностике злокачественных новообразований весьма немногочисленны. Отмечен повышенный уровень CXCL5 в сыворотке крови пациентов с раком молочной железы, связь его увеличенной концентрации в крови с метастазированием во внутренние органы и снижением выживаемости пациентов [6]. Нами были опубликованы результаты определения концентрации CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с НМКРЛ. Обнаружены характерные изменения этих параметров в зависимости от стадии и дескрипторов опухоли [7]. Анализ при отдельных гистологических типах НМКРЛ не проводился.

**Цель работы** — оценка уровня CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с АК и ПКРЛ и установление его взаимосвязи с дескрипторами опухоли для определения возможности использования этих показателей в диагностике НМКРЛ.

**Материалы и методы.** Обследовано 109 пациентов с ПКРЛ и 94 пациента с АК при первом поступлении их в стационар РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2019–2021 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве группы контроля обследовано 40 человек без проявлений заболевания в возрасте 43–67 лет. Дополнительная группа сравнения включала 13 пациентов с доброкачественной опухолью легкого — гамартомой.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

Характеристика	ПКРЛ	АК
Пол		
Женский	24	26
Мужской	85	68
Стадия		
I	25	25
II	43	29
III	41	30
IV	4	10
Размер опухоли		
T < 5 см	80	71
T > 5 см	29	23
Метастазы в регионарные лимфоузлы		
N0	27	43
N1-3	82	51



Окончание табл. 1

Характеристика	ПКРЛ	АК
Отдаленные метастазы		
M0	97	82
M1	12	12
Grade		
G1	27	23
G2	51	39
G3	19	18

Кровь из локтевой вены пациентов и здоровых людей собирали натощак в вакутайнер с ЭДТА-К2 (Improvacuter, КНР). Кровь для получения сыворотки собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем (Improvacuter, КНР).

Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США).

Определение концентрации CXCL5 и SCC в сыворотке крови пациентов и здоровых людей проводилось с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия) и планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия) при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм.

Определение рецептора CXCR2 в клетках крови осуществляли на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2, и 10 мкл соответствующих антител, содержащих флуоресцентные метки: CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США), CD14-FITC (Elabscience, США), CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VeraLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Для всех выборок проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США) и MedCalc (США). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25 %–75 %). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли *U*-критерий Манна – Уитни. О взаимосвязи между определяемыми показателями и дескрипторами опухоли судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*R*). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

Оценку диагностической информативности биохимических тестов проводили с помощью характеристических кривых (ROC-анализ). В последующем вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC, англ. *Area Under Curve*), на основании которой оценивали надежность определяемого показателя как потенциального биомаркера.

О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и диагностической эффективности теста (ДЭ). Пороговое значение диагностического теста определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении ROC-кривых.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с АК и ПКРЛ уровень CYFRA 21-1 в 2 раза выше, чем в контрольной группе, уже на ранних (I–II) стадиях заболевания (таблица 2). В той же степени возрастает доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотность расположения CXCR2 (MFI) в моноцитах на I стадии АК и ПКРЛ. Несколько менее выражено при аналогичном сравнении увеличивается MFI CXCR2 в лимфоцитах. Значения MFI CXCR2 в гранулоцитах существенно выше у пациентов со II стадией НКРЛ обоих гистологических типов по сравнению с группой контроля и возрастают еще больше при III–IV стадиях. При этом уровень CXCL5 в сыворотке крови пациентов существенно увеличивается лишь на поздних стадиях АК и ПКРЛ. Концентрация SCC в сыворотке крови пациентов значительно повышается у пациентов с ПКРЛ, но не АК.



Таблица 2 — Уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с НМКРЛ, гамартомой и здоровых людей

Показатель	Контроль	Гамартома	ПКРЛ			АК		
			Ст. I	Ст. II	Ст. III–IV	Ст. I	Ст. II	Ст. III–IV
CXCL5, нг/мл	1,2 [0,6; 1,9]	1,2 [0,9; 1,4]	1,2 [0,5; 1,6]	1,7 [0,9; 3,3]	1,9* [0,8; 4,3]	1,3 [0,9; 2,9]	1,6 [1,0; 3,2]	1,9* [0,8; 4,0]
CXCR2, гранулоциты, %	93,3 [91,1; 95,3]	94,2 [91,3; 96,8]	95,2 [91,2; 95,8]	95,5 [91,8; 97,9]	95,8 [89,4; 97,2]	93,8 [86,7; 95,6]	94,8 [93,1; 96,7]	95,9 [88,9; 96,5]
MFI CXCR2, гранулоциты	92,9 [79,3; 102,9]	97,2 [69,7; 109,9]	100,6 [74,4; 120,2]	107,5* [73,9; 145,9]	110,0* [79,6; 135,2]	97,4 [88,6; 141,2]	114,9* [78,9; 146,3]	116,9* [94,7; 129,2]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,3; 14,5]	10,4 [7,1; 15,3]	19,2* [16,0; 21,2]	24,9* [15,1; 25,9]	31,2* [24,0; 34,4]	16,6* [10,7; 21,5]	20,9* [14,1; 34,4]	32,5* [24,3; 34,3]
MFI CXCR2, лимфоциты	12,2 [7,2; 14,4]	13,1 [10,6; 18,2]	16,0* [10,7; 18,6]	18,1* [12,2; 19,4]	18,9* [11,6; 19,2]	16,4* [10,7; 21,5]	18,8* [12,9; 19,4]	18,8* [13,1; 19,5]
CXCR2, моноциты, %	94,2 [93,2; 95,8]	95,5 [86,2; 97,2]	95,5 [89,3; 97,1]	95,8 [92,2; 99,1]	97,8 [94,5; 97,9]	95,2 [81,0; 97,8]	95,4 [93,3; 97,5]	95,6 [94,9; 98,9]
MFI CXCR2, моноциты	13,4 [12,3; 17,2]	14,9 [12,8; 21,5]	23,7* [21,6; 39,6]	24,5* [24,2; 39,2]	24,7* [11,0; 27,8]	23,4* [15,0; 32,3]	24,7* [16,6; 39,3]	26,8* [17,8; 31,9]
SCC, нг/мл	1,2 [0,9; 1,7]	1,5 [0,9; 3,0]	2,4* [1,7; 4,2]	2,7* [1,7; 5,9]	3,3* [1,2; 6,6]	1,3 [0,9; 1,8]	1,7 [1,1; 2,2]	1,8 [0,9; 2,1]
CYFRA 21-1, нг/мл	1,5 [1,2; 1,9]	1,9 [1,2; 2,9]	3,1* [2,2; 4,6]	3,6* [2,1; 5,9]	5,6* [4,2; 12,3]	1,9* [1,5; 4,3]	2,6* [2,1; 3,8]	4,3* [2,8; 7,2]

\* Достоверность разницы уровня у пациентов с I, II и III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми.

> Достоверность разницы уровня у пациентов с гамартомой по сравнению с НМКРЛ.

# Достоверность разницы уровня у пациентов с I стадией НМКРЛ по сравнению со II стадией.

& Достоверность разницы уровня у пациентов с III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению с II стадией.

† Достоверность разницы уровня у пациентов с III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению с I стадией.



Уровень определяемых показателей у пациентов с гамартомой существенно не отличается от контрольных значений. В то же время у пациентов с АК и ПКРЛ значения MFI CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах, доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, и концентрация CYFRA 21-1 в крови значительно превышают таковые при гамартоме (таблица 2).

Для показателей, продемонстрировавших существенное изменение уровня по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой на ранних стадиях и в поздний период обоих гистологических типов НМКРЛ, был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Уровень CYFRA 21-1 и доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, демонстрируют коррелятивную связь средней силы со стадиями заболевания как у пациентов с ПКРЛ ( $r = 0,469$  и  $0,689$  соответственно), так и с АК ( $0,329$  и  $0,683$  соответственно). Связь меньшей силы со стадиями заболевания и лишь при АК имеет MFI CXCR2 в моноцитах ( $r = 0,238$ ).

У пациентов с большим размером опухоли ( $T > 5$  см) относительное содержание лимфоцитов, снабженных CXCR2, значительно выше такового в сравнении с группой  $T < 5$  см вне зависимости от гистологического типа НМКРЛ. Этот же показатель существенно возрастает у пациентов с АК и ПКРЛ с метастазами в регионарные лимфоузлы и внутренние органы по сравнению с теми, у кого они отсутствовали. Только при ПКРЛ его значения у пациентов со средней и низкой степенью дифференцировки опухоли (Grade 2, 3) выше, чем с высокой (таблицы 3, 4).

Таблица 3 — Изменение концентрации CYFRA 21-1, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов в зависимости от характеристик ПКРЛ

Показатель	Характеристики ПКРЛ			
	(Т) Т — размер опухоли			
CXCR2, лимфоциты, %	T < 5 см	T > 5 см	Коэффициент корреляции Спирмена, $r$	
	21,2* [16,3; 25,9]	24,9*# [24,8; 27,8]		0,330
CYFRA 21-1, нг/мл	3,7 * [2,2; 5,9]	5,4 *# [4,2; 12,3]	0,345	
(N) Наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы				
CXCR2, лимфоциты, %	N0	N1-3	Коэффициент корреляции Спирмена, $r$	
	21,2* [17,3; 24,9]	25,4*> [23,8; 71,2]		0,442
(M) Наличие или отсутствие отдаленных метастазов				
CXCR2, лимфоциты, %	M0	M1	Коэффициент корреляции Спирмена, $r$	
	22,7* [17,3; 24,9]	34,4*< [25,4; 34,8]		0,500
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 * [1,6; 5,2]	5,9 *< [1,7; 10,9]	0,323	
(G) Степень дифференцировки опухоли				
MFI CXCR2, моноциты	G1	G2	G3	Коэффициент корреляции Спирмена, $r$
	23,7* [22,8; 32,1]	26,6*† [23,7; 39,6]	30,3*†§ [25,6; 37,3]	

\* Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с ПКРЛ по сравнению со здоровыми людьми.

# Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с размером опухоли < 5 см и > 5 см.

> Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и пациентов без таковых.

< Статистическая значимость разницы уровня у пациентов M1 по сравнению с M0.

† Статистическая значимость разницы уровня у пациентов со средней и низкой степенью дифференцировки опухоли и высокой степенью дифференцировки опухоли.

§ Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с низкой и средней степенью дифференцировки опухоли.



Плотность расположения CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах выше у пациентов с большим размером опухоли при АК. MFI CXCR2 в лимфоцитах также значительно увеличивается в группе пациентов с АК, имеющих отдаленные метастазы, по сравнению с группой M0, в то время как MFI CXCR2 в моноцитах существенно возрастает по мере снижения степени дифференцировки ПКРЛ (таблицы 3, 4). Имеется коррелятивная связь средней силы большинства анализируемых показателей со всеми вышеупомянутыми дескрипторами опухоли ( $r > 0,3$ ).

Таблица 4 — Изменение концентрации CYFRA 21-1, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов в зависимости от характеристик АК

Показатель	Характеристики АК			
	Размер опухоли (T)			
CXCR2, лимфоциты, %	T < 5 см	T > 5 см	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	21,6* [15,2; 24,3]	34,3*# [26,8; 41,3]		0,606
MFI CXCR2, лимфоциты	13,6* [12,0; 18,5]	18,5*# [14,3; 21,0]	0,330	
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 * [1,6; 4,3]	5,8 *# [2,5; 6,4]	0,303	
(N) Наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы				
CXCR2, лимфоциты, %	N0	N1-3	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	16,8* [11,7; 22,5]	22,5*> [22,3; 34,3]		0,584
(M) Наличие или отсутствие отдаленных метастазов				
CXCR2, лимфоциты, %	M0	M1	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	22,3* [15,2; 32,5]	30,6*< [26,8; 34,3]		0,329
MFI CXCR2, лимфоциты	14,3* [12,3; 17,4]	19,8*< [18,5; 21,0]	0,428	
MFI CXCR2, моноциты	19,1* [16,2; 22,9]	27,5*< [22,8; 74,1]	0,495	
(G) Степень дифференцировки опухоли				
CXCR2, лимфоциты, %	G1	G2	G3	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>
	18,9* [12,9; 22,9]	25,8*† [15,9; 28,6]	34,3*†§ [32,9; 41,1]	

\* Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с АК по сравнению со здоровыми людьми.

# Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с размером опухоли <5 см и >5 см.

> Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и пациентов без таковых.

< Статистическая значимость разницы уровня у пациентов M1 по сравнению с M0.

† Статистическая значимость разницы уровня у пациентов со средней степенью дифференцировки опухоли и высокой степенью дифференцировки опухоли.

§ Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с низкой и средней степенью дифференцировки опухоли.

Концентрация CYFRA 21-1 в крови пациентов с размером опухоли более 5 см и выше у пациентов с НМКРЛ обоих гистологических типов по сравнению с T < 5 см. Значения этого показателя также увеличены у пациентов, имеющих отдаленные метастазы в сравнении с группой M0, но только при ПКРЛ. Коэффициенты корреляции уровня этого показателя с упомянутыми характеристиками опухоли сопоставимы с таковыми компонентами оси CXCL5/CXCR2 и также указывают на связь средней силы (таблицы 3, 4).



Результаты проведенного исследования указывают на однонаправленность изменения анализируемых показателей при различных гистологических типах НМКРЛ. Об этом свидетельствует значительное повышение концентрации CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, содержащих CXCR2, и сходные тенденции к увеличению уровня остальных показателей в крови пациентов с АК и ПКРЛ по мере прогрессирования опухолевого процесса. Однотипность изменений компонентов оси CXCL5/CXCR2 указывает на целесообразность оценки возможности их использования в диагностике НМКРЛ независимо от гистологического типа опухоли.

Результаты ROC-анализа, проведенного для показателей, продемонстрировавших существенное изменение их уровня в зависимости от клинических характеристик опухоли, показывают, что определение относительного содержания лимфоцитов, снабженных CXCR2, при рассчитанном пороговом значении (ПЗ) 9,5 % позволяет выявить ранние стадии НМКРЛ с относительно высокой чувствительностью (97,1 %) (таблица 5). В то же время специфичность данного теста невысока и составляет 52,4 %. Значения доли лимфоцитов с CXCR2, превышающие 22,5 %, соответствуют III–IV стадиям НМКРЛ в 75 % всех случаев с поздними стадиями при достаточно высокой специфичности этого теста (82,4 %).

Ценность измерения этого показателя заключается и в том, что он единственный из всех определяемых в нашем исследовании, был статистически достоверно выше у пациентов со II стадией по сравнению с I стадией НМКРЛ. Результаты ROC-анализа показывают, что определение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет различать I и II стадии заболевания с чувствительностью 51,2 % и специфичностью 98,7 % (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты ROC-анализа для существенно измененных показателей при НМКРЛ, коррелятивно связанных с характеристиками опухоли

Показатель	I–II стадии НМКРЛ / здоровые				
	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	AUC	ДЭ, %
CXCR2 лимфоциты, %	9,5	97,1	52,4	0,840	80,8
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8	68,4	96,8	0,858	81,3
I–II стадии НМКРЛ / III–IV стадии НМКРЛ					
CXCR2 лимфоциты, %	22,5	78,9	84,4	0,780	81,1
CYFRA 21-1, нг/мл	4,1	79,2	68,4	0,768	80,6
I стадия НМКРЛ / II стадия НМКРЛ					
CXCR2 лимфоциты, %	15,2	51,2	98,7	0,732	75,8

Уровень CYFRA 21-1 не отличался у пациентов с I по сравнению со II стадией НМКРЛ. Вместе с тем значения этого показателя существенно отличались на ранних стадиях заболевания по сравнению с поздними. При этом имеются статистически значимые различия его у пациентов с I и II стадиями по сравнению с группой здоровых людей. Результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что концентрация в крови CYFRA 21-1 больше 2,9 нг/мл, но меньше, чем 4,1 нг/мл соответствует ранним стадиям НМКРЛ с чувствительностью 68,4 % и 96,8 % вероятностью истинно отрицательного результата.

**Заключение.** Суммируя результаты проведенного исследования, установлено существенное увеличение концентрации CYFRA 21-1 у пациентов с ПКРЛ и АК по сравнению с пациентами с гамартомой и здоровыми людьми уже на I стадии заболевания и ее возрастание в последующих стадиях. Обнаружена коррелятивная связь средней силы для этого параметра со стадиями заболевания. В то же время не обнаружено значительных различий концентрации CYFRA 21-1 у пациентов с наличием и отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы, а также с различной степенью дифференцировки опухоли, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [3].

Уровень CXCL5 в крови пациентов с НМКРЛ существенно отличался от контрольных значений лишь на поздних стадиях заболевания и по этой причине не был избран для дальнейшей оценки диагностических параметров. Получены доказательства значительного повышения доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотности его расположения в лимфоцитах и моноцитах уже на I стадии НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой. Этот рецептор является начальным звеном проведения сигнала в клетку. Он связывает большое количество лигандов

(например, CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7, 8), обладающих провоспалительной и ангиогенной активностью [8]. Может быть поэтому изменение его уровня в крови пациентов оказалось более выраженными, чем изменение уровня одного из его лигандов — CXCL5.

Отсутствие существенных различий изменения концентрации CXCR2 в клетках периферической крови пациентов с АК и ПКРЛ привели к заключению о целесообразности проведения анализа диагностической ценности анализируемых параметров безотносительно гистологического типа НМКРЛ.

Согласно результатам ROC-анализа отсутствует информативность определения CYFRA 21-1 с целью дифференциальной диагностики I и II стадий заболевания, в то время как рассчитанное пороговое значение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет сделать это с высокой специфичностью (98,7 %), хотя и относительно низкой чувствительностью (51,2 %). Вместе с этим определение последнего позволяет отличить ранние стадии НМКРЛ от здоровых людей с высокой диагностической чувствительностью (97,1 %), значительно превосходящей таковую для измерения концентрации в крови CYFRA 21-1. Однако специфичность теста, напротив, уступала таковой для определения уровня CYFRA 21-1 и составляла 52,4 %, поэтому показатели их диагностической эффективности оказались близкими (80,8 % для относительного количества лимфоцитов, снабженных CXCR2, и 81,3 % для CYFRA 21-1 соответственно).

Наличие значительной разницы уровня CYFRA 21-1 и доли лимфоцитов, снабженных CXCR2 у пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ, а также обнаружение коррелятивной связи этих показателей со стадиями заболевания дали основание проанализировать возможность их использования в этом случае с диагностической целью. Эффективность их измерения для отличия ранних стадий от поздних составила 80,6 % — для CYFRA 21-1 и 81,1 % — для доли лимфоцитов, снабженных CXCR2.

### Литература

1. Lung Cancer Staging and Prognosis / G. A. Woodard [et al.] // *Cancer. Treat. Res.* — 2016. — Vol. 170. — P. 47–75.
2. CYFRA 21-1 new marker for non-small cell lung cancer / J. Niklinski [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 1994. — Vol. 62, № 5–6. — P. 227–232.
3. CYFRA 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of oropharynx / K. Alkotyfan [et al.] // *Anticancer. Res.* — 2010. — Vol. 30, № 6. — P. 2291–2296.
4. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation / M. Neil [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34 (35). — P. 4270 — 4276.
5. CXCL5 regulation of proliferation and migration in non-small cell lung cancer cells / L. Wang [et al.] // *J. Physiol. Biochem.* — 2018. — Vol. 74, № 2. — P. 313 — 324.
6. A S100A14-CCL2/CXCL5 signaling axis drives breast cancer metastasis / X. Li [et al.] // *Theranostics.* — 2020. — Vol. 10 (13). — P. 5687–5703.
7. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 — потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого // А. Д. Таганович [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 252–271.
8. CXCR2: From Bench to Beside // A. Stadtmann [et al.] // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 24, № 3. — P. 263.

## **CXCL5 and its receptor CXCR2 blood level in nscLC patients. Diagnostic value of measuring**

*Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka M. M.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of death from malignant neoplasms. The disease includes two main histological subtypes: adenocarcinoma (AC) and squamous cell carcinoma (SCC). Currently, there are no informative blood indicators that would allow us to estimate the presence and prevalence of NSCLC.





The purpose of research was to study quantitative relationship between blood levels of chemokine CXCL5 and its receptor CXCR2 in AC and SCC patients in order to assess the possibility of its use in NSCLC diagnosis.

The study was performed on the peripheral blood of 109 SCC patients and 94 AC patients, 40 healthy people and 13 patients with lung hamartoma. CXCL5 serum level was determined by ELISA. Relative number of leukocytes equipped with CXCR2 and density of its location in the cells (MFI) were measured by flow cytometry.

There are no significant differences in CXCL5 and CXCR2 blood levels in AC and SCC patients. Proportion of lymphocytes containing CXCR2 depends on staging of NSCLC, tumor size, regional and distant metastases. Its determining allows to distinguish I stage NSCLC from II with 51,2 % sensitivity and 87,9 % specificity. Diagnostic efficiency of determining the proportion of lymphocytes containing CXCR2 is comparable to that of CYFRA 21-1.

**Keywords:** chemokine, receptor, CXCL5, CXCR2 non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, blood.

*Поступила 25.06.2021*

