

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ
ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
ЛЕГКОГО (IIIА-В СТАДИИ)**

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*

*ataganovich@gmail.com; mikalai44@tut.by; broniw@tut.by,
shumi17@tut.by; babuka05@mail.ru; vprohorova@mail.ru*

Аннотация. Разработана модель прогноза безрецидивной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого (IIIА-В стадии), включающая концентрацию CYFRA 21-1 в сыворотке крови, а в цельной крови - лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецепторами CXCR1 и CXCR2. Диагностическая эффективность прогноза вероятности риска рецидива после проведенного лечения при использовании разработанной модели составила 82,0% (чувствительность – 80,9%, специфичность – 83,3%).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, прогноз, безрецидивная выживаемость, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR.

**PROGNOSTIC MODEL OF RECURRENCE-FREE SURVIVAL OF
PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (IIIА-B STAGES)**

***Tahanovich A.D., *Kauhanka N.N., *Bronitsky S.K.,**

***Shumelchik V.V., **Gotko O.V., **Prokhorova V.I.**

**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,
shumi17@tut.by; babuka05@mail.ru; vprohorova@mail.ru*

Annotation. *A model was developed to predict relapse-free survival in patients with non-small cell lung cancer (stage IIIA-B), including the concentration of CYFRA 21-1 in blood serum, and in whole blood - lymphocytes and monocytes equipped with CXCR1 and CXCR2 receptors. The diagnostic efficiency of predicting the risk of recurrence after treatment using the developed model was 82.0% (sensitivity - 80.9%, specificity - 83.3%).*

Key words: *non-small cell lung cancer, prognosis, disease-free survival, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR.*

Высокая смертность от рака легкого обусловлена его выявлением у пациента на поздних стадиях [1]. В структуре заболеваемости раком легкого немелкоклеточному раку легкого (НМКРЛ) принадлежит около 80%. При этом около третьей части всех первично выявленных случаев НМКРЛ приходится на пациентов с III стадией [2,3]. К данной стадии НМКРЛ относится 11 вариантов опухоли, которые различаются своим размером (T1-4), наличием инвазии в окружающие структуры средостения, характером поражения медиастинальных лимфоузлов (N0-3) и отсутствием отдаленных метастазов (M0).

Многообразие вариантов опухоли предполагает разные показания для лечения. При отсутствии метастазов в контрлатеральном легком (стадии IIIA и IIIB) пациентам проводится хирургическое удаление опухоли. Помимо оперативного вмешательства лечение дополняют проведением неоадьювантной и/или адьювантной химиотерапии, причем последняя может сочетаться с радиотерапией [4].

Хирургическое удаление опухоли является наиболее эффективным способом лечения рака. Однако и после проведенного хирургического лечения у части пациентов может развиваться рецидив. Наибольшая вероятность рецидива возникает в первый год после проведенного лечения. Прогнозирование рецидива представляет собой актуальную задачу, поскольку позволяет повысить выживаемость пациентов после удаления опухоли. Для этого используют как характеристики опухоли (T,N,M и Grade) до начала лечения, так и индивидуальные параметры пациента: возраст, пол, статус курения и др. [2-4]. Другим направлением в прогнозировании рецидива является поиск биохимических и молекулярно-генетических предикторов [1].

Ранее нами установлено, что комплексное использование концентрации онкомаркера CYFRA 21-1 в сыворотке крови в сочетании с содержанием биомаркеров воспалительного процесса – рецепторов хемокинов CXCR1,2 в клетках крови, имеют диагностическое значение для пациентов с НМКРЛ. Показано, что существует связь этих показателей с характеристиками опухолевого процесса, установлена диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [5].

Целью настоящего исследования было определить возможность использования уровня указанных выше биомаркеров в прогнозе рецидива НМКРЛ у пациентов с операбельными IIIA и IIIB стадиями этого заболевания.

Материалы и методы

Для обоснования групп риска рецидива опухоли у пациентов с IIIA и IIIB стадиями НМКРЛ вначале было предпринято ретроспективное исследование, в котором использовалась информация из базы данных Белорусского канцер-регистра. У 1187 пациентов (ретроспективная группа), у которых в период с 01.01.2015 по 31.12.2019 впервые был диагностирован НМКРЛ IIIA и IIIB стадии, анализировалась длительность безрецидивного периода после проведенного лечения по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил 63 ± 23 года. Исследование уровня специфических маркеров, хемокинов и их рецепторов проводили у 89 пациентов (исследуемая группа), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 01.01.2020 по 31.12.2021 гг., у которых впервые диагностирован НМКРЛ III стадии. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 23,5$ лет.

Кровь из локтевой вены собирали натощак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19), концентрации биомаркера плоскоклеточного рака SCC (подфракция ингибитора сериновой протеазы TA-4) в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции. Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Результаты.

По данным ретроспективного анализа на основе графического метода Каплана-Майера определены группы низкого (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) и высокого (T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0) риска рецидива опухоли. У пациентов исследуемой группы с высоким

риском по сравнению с низким больше был уровень CYFRA 21-1, относительное содержание рецептора CXCR1 в лимфоцитах и относительное содержание рецептора CXCR2 в моноцитах ($p < 0,05$). Определение диагностических характеристик указанных показателей выявило недостаточно высокий уровень их интегральной диагностической эффективности (табл. 1).

На следующем этапе исследования проводился логистический регрессионный анализ значений каждого из вышеназванных показателей. По результатам построено уравнение, расчет которого позволяет прогнозировать риск рецидива опухоли (1):

$$Y = \frac{\exp(-4,506 + 0,135 * X1 + 1,259 * X2 + 0,178 * X3)}{1 + \exp(-4,506 + 0,135 * X1 + 1,259 * X2 + 0,178 * X3)} \quad (1),$$

где X1 – содержание антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X2 – доля лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CXCR1 (%); X3 – доля моноцитов, экспрессирующих рецептор CXCR2 (%); Y – результат регрессионного уравнения.

Диагностическая эффективность прогноза вероятности риска рецидива после проведенного лечения при использовании логистического уравнения значительно увеличилась – до 82,0%. При этом чувствительность составила 80,9%, специфичность – 83,3%. Как видно, все эти показатели оказались гораздо выше, чем при использовании каждого из них с аналогичной прогностической целью в отдельности (табл. 1).

Таблица 1 – Диагностические характеристики показателей пациентов для индивидуализации риска возникновения рецидива опухоли после проведенного лечения

Параметр	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
CYFRA 21-1, нг/мл	>4,83	78,7	64,3	71,2	73,0	71,9
CXCR1 лимфоциты, %	>2,12	74,5	71,4	74,5	71,4	73,0
CXCR2 моноциты, %	>2,0	68,1	73,8	74,4	67,4	70,8
Комбинация (Y)	>0,519	80,9	83,3	84,4	79,6	82,0

Примечание: ПЗ – пороговое значение, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ДЭ – диагностическая эффективность.

Заключение. Риск рецидива опухоли у пациентов с операбельными IIIA и IIIB стадиями НМКРЛ в течение года после проведенного лечения может быть определен на основании измерения перед началом лечения концентрации

CYFRA 21-1 в сыворотке крови, а в цельной крови - лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецепторами CXCR1 и CXCR2.

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7-34.
2. Blackstock A.W., Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 26. – P. 4146-4152.
3. Govindan R., Bogart J., Vokes E.E. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3, № 8. P. 917-928.
4. Рак легкого. В кн. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол под ред. Суконко О.Г., Красного С.А. – Минск, «Профессиональные издания». – 2019. – С. 197-213.
5. Таганович А.Д., Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого на основе лабораторных показателей / А.Д. Таганович, Н.Н.Ковганко, В.И.Прохорова и др. // *Биомедицинская химия.* – 2021. – Т.67, Вып.6. – С. 507-517.