

С.К. Броницкий, В.А. Струневский
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПАЦИЕНТОВ С III СТАДИЕЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Н.Н. Ковганко
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

S.K. Branitski, V.A. Strunevski
PREDICTING RELAPSE-FREE SURVIVAL IN PATIENTS
WITH STAGE 3 NON-SMALL CELL LUNG CANCER.
Tutor: PhD of Chemical Sciences, associate professor N.N. Kovganko
Department of Biological Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Выяснили и обосновали возможность использования лабораторных показателей, характеризующих уровень белков крови. Получены основания к рекомендации комплекса лабораторных показателей, включающий уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1 и CXCR2 для определения в крови пациентов с НМКРЛ на III стадии заболевания с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, III стадия, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2.

Resume. The possibility of using laboratory indicators characterizing the level of blood proteins was found out and justified. The grounds for the recommendation of a set of laboratory parameters, including the CYFRA 21-1 level and the parameters of the CXCR1 and CXCR2 receptors, were obtained for determining in the blood of patients with NSCLC at stage III of the disease in order to assess their risk of tumor progression.

Keywords: non-small cell lung cancer, stage III, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2.

Актуальность. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) в III стадии представляет собой неоднородную группу опухолей, различающаяся как своим размером (T1-4), наличием инвазии в окружающие структуры средостения, так и характером поражения медиастинальных лимфоузлов (N0-3) [1]. На III стадии НМКРЛ отсутствуют отдаленные метастазы (M0). В соответствии с классификацией TNM эта стадия включает 11 вариантов сочетания дескрипторов опухоли, которые имеют разные показания для лечения. Однако прогноз для пациентов с III стадией НМКРЛ остается плохим, и 5-летняя выживаемость составляет не более 20%. Поэтому актуальной является необходимость разработки прогнозных показателей, которые бы позволили предсказывать прогрессирование опухолевого процесса, чтобы оптимизировать стратегию и тактику лечения пациентов [2, 3].

Цель: выяснить и обосновать возможность использования лабораторных показателей, характеризующих уровень белков крови - участников канцерогенеза в прогнозе прогрессирования НМКРЛ у пациентов с III стадией этого заболевания.

Задачи:

1. Проведение ретроспективного исследования с помощью информации, полученной из базы данных Белорусского канцер регистра.
2. Исследование уровня специфических маркеров, хемокинов и их рецепторов

у пациентов, поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», у которых впервые диагностирован НМКРЛ III стадии.

3. Оценка интегральной диагностической информативности лабораторных тестов.

Материалы и методы. У 1187 пациентов, у которых впервые был диагностирован НМКРЛ III стадии, анализировалась длительность безрецидивного периода после проведенного лечения по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил 63 ± 23 года (таблица 1).

Табл. 1. Распределение пациентов с III стадией НМКРЛ в соответствии с параметрами и степенью дифференцировки опухоли (по данным ретроспективного исследования)

TNM	Количество пациентов	Количество мужчин	Количество женщин	Grade 1	Grade 2	Grade 3
T1N2M0	91	75	16	30	37	24
T2N2M0	135	112	23	51	47	37
T3N1M0	131	86	45	47	61	23
T4N0M0	93	68	25	35	34	24
T4N1M0	99	64	35	41	37	21
T1N3M0	90	59	31	32	36	22
T2N3M0	87	61	26	31	32	24
T3N2M0	157	111	46	62	67	28
T4N2M0	123	91	32	42	48	33
T3N3M0	91	68	23	31	35	25
T4N3M0	90	68	22	33	31	26

У 89 пациентов ($58 \pm 23,5$ лет) определяли уровень CYFRA 21-1, SCC, TPA электрохемилюминесцентным методом, M2 пируваткиназы, хемокинов CXCL5, CXCL8 – иммуноферментным методом, рецепторов CXCR1 и CXCR2 – методом проточной цитометрии (таблица 2).

Табл. 2. Распределение пациентов исследуемой группы в соответствии с параметрами и степенью дифференцировки опухоли

TNM	Количество пациентов	Количество мужчин	Количество женщин	Grade 1	Grade 2	Grade 3
T1N2M0	7	5	2	3	3	1
T2N2M0	9	6	3	3	5	1
T3N1M0	10	7	3	2	4	4
T4N0M0	8	6	2	2	4	2
T4N1M0	7	4	3	2	3	2
T1N3M0	8	4	4	4	3	1
T2N3M0	10	7	3	3	4	3
T3N2M0	8	5	3	2	5	1
T4N2M0	7	5	2	2	3	2
T3N3M0	8	5	3	2	4	2
T4N3M0	7	5	2	3	3	1

Результаты и их обсуждение. С помощью многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса были отобраны уровень CYFRA 21-1 и доля лимфоцитов, содержащих CXCR1, тесно связанных с длительностью безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения. По итогам одногодичного наблюдения и графического анализа Каплана-Майера определены группы низкого (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) и высокого (T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0) риска прогрессирования опухоли [4], (табл. 3).

Табл. 3. Деление III стадии НМКРЛ 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

У пациентов 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 ($p < 0,05$). С их участием по результатам логистического регрессионного анализа построено уравнение, расчет которого позволяет прогнозировать риск рецидива опухоли. Пороговое значение уравнения – 0,519. Чувствительность модели построения прогноза – 80,9, специфичность – 83,3, прогностическая ценность положительного результата – 84,4%, отрицательного результата – 79,6%.

Выводы:

1. Было составлено уравнение логистической регрессии. С его помощью путем проведения ROC-анализа определено пороговое значение. Для него определены прогностические чувствительность, специфичность, эффективность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата.

2. Обосновано основание рекомендовать измерение у пациентов с III стадией НМКРЛ на этапе поступления в стационар комплекса лабораторных показателей крови, включающего уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1 и CXCR2, с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли в течение года после проведения лечения [5, 6].

Литература

1. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого на основе лабораторных показателей / А. Д. Таганович [и др.] // Биомедицинская химия. – 2021. – Т.67, Вып.6. – С. 507-517.
2. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel [et al.] // C. A. Cancer, J. Clin. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7-34.
3. Does response to induction chemotherapy predict survival for locally advanced non-small-cell lung cancer? Secondary analysis of RTOG 8804/8808 / M.F. McAleer [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 802-808.
4. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer / A. W. Blackstock, R. Govindan / J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 26. – P. 4146-4152.

5. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future / R. Govindan [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3, № 8. – P. 917-928.

6. Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Patients With Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy / T. Tokito [et al.] // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 889-895.