

ОПТИМИЗАЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕРОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

*А. Д. Таганович¹, Н. Н. Ковганко¹, А. В. Колб¹, Е. А. Хотько¹,
О. В. Готько², В. И. Прохорова²*

*¹Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

*²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Минская область, Республика Беларусь*

Введение. Имеется необходимость поиска маркеров, способных дать информацию о наличии рецидива опухоли у каждого конкретного пациента как можно раньше после лечения.

Цель исследования – изучить возможность использования биомаркеров в крови, информирующих о развитии рецидива у пациентов с аденокарциномой легкого (АК) и плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 222 пациента (140 мужчин и 82 женщины), у которых впервые диагностирована АК или ПКРЛ I-IIIВ стадии. В образцах крови, полученных до лечения, через 3 недели, 3 и 6 месяцев после лечения определяли концентрацию клеток лейкоцитарного ряда, содержащих рецепторы CXCR1, CXCR2 и CD44v6, плотность их расположения в мембране клетки. В сыворотке крови определяли концентрацию CYFRA 21-1 и антигена плоскоклеточной карциномы SCC. Диагностическую эффективность определяли, используя метод ROC-анализа.

Результаты. Созданы единые регрессионные уравнения для определения вероятности рецидива после лечения для пациентов с I-IIIВ стадиями АК и для пациентов с I-IIIВ стадиями ПКРЛ. Они демонстрируют работоспособность в определении вероятности рецидива опухоли у пациентов с АК I-IIIВ и с ПКРЛ I-IIIВ стадий по разнице значений в течение 6 месяцев наблюдения после проведенного лечения.

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать созданные модели для определения вероятности рецидива у пациентов с АК, ПКРЛ или НМРЛ после проведенного лечения в сроки до проведения первой компьютерной томографии.

Ключевые слова: аденокарцинома, плоскоклеточный рак легкого, CYFRA 21-1, SCC, CXCR1, CXCR2, CD44v6, рецидив, биомаркеры.

Для цитирования: Оптимизация использования маркеров в крови пациентов при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого для оценки эффективности проведенного лечения / А. Д. Таганович [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1(4). – С. 111–119.

Введение

В настоящее время рак легкого занимает второе место по частоте вновь выявленных случаев злокачественных образований, и первое – по смертности среди всех онкологических заболеваний [1]. Наиболее распространенным типом является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который составляет около 85 % всех случаев. Гистологически НМРЛ может быть аденокарциномой (АК) – 50 %, плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ) – 47 %, крупноклеточным раком или смешанной формой – около 3 % [2]. Данные патологии, несмотря на гистологическое сходство, различаются. Так, периферическая локализация опухолевого процесса в большей степени характерна

для АК. ПКРЛ обычно развивается в центральных участках легкого [1]. Более, чем в 70 % случаев развитие АК ассоциировано с наличием мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и киназы анапластической лимфомы (CD246). Полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием ПКРЛ, не идентифицированы [3]. В отличие от АК, ПКРЛ чаще развивается у курящих [1].

Несмотря на предпринимаемые усилия у части пациентов с I-IIIВ стадиями АК и ПКРЛ развиваются рецидивы опухоли и большей частью, уже в первый год после операции. Чем раньше обнаруживается рецидив, тем более эффективно противораковое лечение. Поэтому в настоящее время не

теряет актуальности поиск эффективных критериев предсказания вероятности или наличия рецидива [1–3]. Биохимические критерии пока не находят практического применения, поскольку они большей частью неспецифичны и не обладают достаточной чувствительностью. Однако попытки обнаружить новые биомаркеры продолжают предприниматься.

Нами ранее было установлено, что биохимические показатели в крови при комбинированном их определении в качестве биомаркеров дескрипторов опухоли отличаются при АК и ПКРЛ [4]. Отличие между этими гистологическими подтипами НМРЛ имело место и при разработке прогностических моделей развития рецидива после проведенного лечения, которые основывались на измерении уровня цитокинов и их рецепторов в клетках крови только до начала лечения.

В дальнейшем были предложены показатели в крови, измеряя уровень которых в динамике после проведенного лечения, возможно обоснованно предполагать развитие рецидива у пациентов отдельно с ранними и поздними стадиями АК и ПКРЛ [5–8]. Для пациентов с I–II стадиями АК в их число вошли фрагмент 19 цитокератина CYFRA 21-1, плотность расположения рецептора CXCR1, которая пропорциональна средней интенсивности флюоресценции (MFI) на гранулоцитах, и доля лимфоцитов в общей популяции этих клеток в крови, экспрессирующих рецептор CXCR2 (CXCR2, %, лимфоциты) [5]. Для пациентов с III стадией АК в набор показателей вошли CYFRA 21-1, доля лимфоцитов в общей популяции этих клеток в крови, экспрессирующих рецептор CXCR1 (CXCR1, %, лимфоциты), и отношение абсолютных значений концентрации эозинофилов к концентрации моноцитов (Э/М) [6].

В группах пациентов с ранними стадиями ПКРЛ в число маркеров для диагностики рецидива вошли концентрация SCC в сыворотке крови, доля лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CXCR2, и доля моноцитов, экспрессирующих рецептор CD44v6 в общей популяции лимфоцитов и моноцитов крови, соответственно [7]. Уровень CYFRA 21-1, доля лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CXCR1 (CXCR1, %, лимфоциты), доля моноцитов, экспрессирующих рецептор CXCR2 (CXCR2, %, моноциты), в общих популяциях этих клеток в крови оказались в наибольшей степени связаны с риском рецидива опухоли для пациентов с III стадией ПКРЛ [8].

Целью настоящего исследования стало изучить возможность использования единых маркеров (независимо от стадии) для оценки эффективности проведенного лечения у пациентов с АК

или ПКРЛ и проверить уникальность разработанных моделей для этих гистологических подтипов НМРЛ.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 222 пациента (140 мужчин и 82 женщины), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 2021–2022 гг., у которых впервые диагностирована АК и ПКРЛ I–IIIВ стадии (согласно классификации TNM) [1]. Возраст пациентов составил 57,3 [41,5; 75,8] лет (указаны медиана и интерквартильный размах). В группе пациентов с АК было 117 пациентов (79 мужчин и 38 женщин). В группе пациентов с ПКРЛ было 105 пациентов (61 мужчина и 44 женщины). У всех пациентов было проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). У пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 до оперативного вмешательства дополнительно проводились 4 курса адъювантной полихимиотерапии, включающих комбинацию винорельбина (В) – 25–30 мг/м² и цисплатина (Ц) – 80 мг/м². У пациентов с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 до оперативного вмешательства проводилось 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии, состоящих из комбинации В+Ц, затем выполнялась хирургическая резекция опухоли с последующим назначением 2 курсов адъювантной полихимиотерапии, состоящих из комбинации В+Ц.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 10.04.2021).

Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания лечения соответственно. Сведения о развитии рецидива в течение 1 года после лечения у обследованных пациентов получены на основании данных Канцер-регистра РБ (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ РБ). Рецидивы развились у 12 пациентов с I стадией (АК – 8, ПКРЛ – 4), у 19 – со II стадией (АК – 11, ПКРЛ – 8) и у 32 – с III стадией (АК – 16, ПКРЛ – 16). Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта.

В образцах крови определяли концентрацию эозинофилов и моноцитов на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония). Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным

гелем. В сыворотке крови определяли концентрацию CYFRA 21-1 и антигена плоскоклеточной карциномы SCC на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции с помощью реагентов Elecsys CYFRA и Elecsys SCC соответственно. Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США) и реагенты CD181(CXCR1)-PE/Cy5 (BioLegend, США) и CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США).

Комбинированная модель 1 (формула 1) для диагностики рецидива у пациентов с I-II стадиями АК включала результат расчета регрессионного уравнения (A) на основе определения в сыворотке крови до оперативного лечения концентрации антигена CYFRA 21-1 в нг/мл (X1); интенсивности флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах (X2) и относительного количества (%) лимфоцитов, содержащих рецептор CXCR2 (X3) [5]:

$$A = \frac{\exp(-0,317 + 0,512 \cdot X1 + 0,631 \cdot X2 + 0,815 \cdot X3)}{1 + \exp(-0,317 + 0,512 \cdot X1 + 0,631 \cdot X2 + 0,815 \cdot X3)}.$$

Формула 1. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с АК I-II стадий

Комбинированная модель 2 (формула 2) для диагностики рецидива у пациентов с IIIA,B стадиями АК включала результат расчета регрессионного уравнения (B) на основе определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови, нг/мл (X1); относительного количества (%) лимфоцитов, содержащих рецептор CXCR1 (X2) и отношения эозинофильных лейкоцитов к моноцитам (X3) [6]:

$$B = \frac{\exp(-14,022 + 0,539 \cdot X1 + 1,294 \cdot X2 + 12,035 \cdot X3)}{1 + \exp(-14,022 + 0,539 \cdot X1 + 1,294 \cdot X2 + 12,035 \cdot X3)}.$$

Формула 2. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с АК IIIA-IIIВ стадий

Комбинированная модель 3 (формула 3) для прогнозирования вероятности развития рецидива у пациентов с I-II стадиями ПКРЛ включала результат расчета регрессионного уравнения (C) на основе определения концентрации антигена SCC в сыворотке крови (X1); доли лимфоцитов с

CXCR2 (X2) и моноцитов с CD44v6 (X3) в популяциях этих клеток крови [7]:

$$C = \frac{\exp(-0,492 + 0,306 \cdot X1 + 0,759 \cdot X2 + 0,917 \cdot X3)}{1 + \exp(-0,492 + 0,306 \cdot X1 + 0,759 \cdot X2 + 0,917 \cdot X3)}.$$

Формула 3. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ I-II стадий

Комбинированная модель 4 (формула 4) для прогнозирования вероятности развития рецидива включала в себя результат регрессионного уравнения (D) определения трех показателей: концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (X1); относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах (X2); относительное количество (%) рецептора CXCR2 в моноцитах (X3) [8]:

$$D = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 \cdot X1 + 1,901 \cdot X2 + 0,279 \cdot X3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 \cdot X1 + 1,901 \cdot X2 + 0,279 \cdot X3)}.$$

Формула 4. Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ IIIA,B стадий

Оценку интегральной диагностической информативности расчета разницы результатов регрессионных уравнений (3 недели – 3 месяца, 3 – 6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев) проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) и диагностической эффективности (ДЭ) теста [9]. Расчеты выполнены в программном комплексе MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Результаты и их обсуждение

Вышеназванные пять показателей, которые вошли в формулы 1 и 2 (см. материалы и методы), были вовлечены в комбинированную модель 5 (формула 5). Она основывается на уравнении логистической регрессии, значения которого позволили бы рассчитывать вероятность развития рецидива у пациентов с АК, независимо от стадии, после проведенного лечения (формула 5).

$$E = \frac{\exp(-12,735 + 0,527 \cdot X1 + 0,312 \cdot X2 + 0,237 \cdot X3 + 0,217 \cdot X4 + 0,311 \cdot X5)}{1 + \exp(-12,735 + 0,527 \cdot X1 + 0,312 \cdot X2 + 0,237 \cdot X3 + 0,217 \cdot X4 + 0,311 \cdot X5)}$$

Формула 5. Единое регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с АК I-IIIВ стадий, где $X1$ – концентрация CYFRA 21-1 (нг/мл); $X2$ – CXCR1, %, лимфоциты; $X3$ – CXCR1, MFI, гранулоциты; $X4$ – CXCR2, %, лимфоциты; $X5$ – эозинофилы/моноциты.

У пациентов с I-II стадиями АК самую высокую диагностическую эффективность имеет определение рецидива опухоли с помощью разницы результатов расчета регрессионного уравнения 1 через 3 недели и через 3 месяца после лечения – 81,3 %. В интервале 3–6 месяцев она уже составляет 90,6 %, а для периода 3 недели–6 месяцев – 95,3 % (таблица 1А). Несколько меньшую эффективность имеет использование единого регрессионного уравнения 5 у пациентов с ранними стадиями АК через 3 недели и через 3 месяца после лечения – 93,8 % (таблица 1В). Его использование у пациентов с IIIА,В стадиями АК в аналогичный период наблюдения имело эффек-

тивность от 75,5 до 94,3 % (в зависимости от срока забора крови) (таблица 1Г). В то же время, модель 2, созданная для IIIА,В стадий, в такие же сроки забора крови демонстрирует диагностическую эффективность 77,4 – 96,2 % (таблица 1Б). Эти данные показывают, что объединенная модель, независимо от стадий АК, имеет диагностическую эффективность, сопоставимую с эффективностью использования созданных уравнений отдельно, для ранних и поздних стадий АК. Высокая диагностическая ценность определения достигается в равной степени, за счет сравнительно высокой диагностической чувствительности и специфичности.

Таблица 1 – Диагностическая информативность расчета разницы результатов уравнения (формулы 1, 2, 5) в различные интервалы времени после лечения пациентов с АК для определения рецидива опухоли

Table 1 – Diagnostic information content of calculating the difference in the results of the equation (formulas 1, 2, 5) at various time intervals after treatment of patients with AK to determine tumor recurrence

Сроки забора крови	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
А. Уравнение 1 (I-II стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,047	84,2	80,0	64,0	92,3	0,796	81,3
3 – 6 месяцев	0,096	89,5	91,1	81,0	95,3	0,861	90,6
3 недели – 6 месяцев	0,141	94,7	95,6	90,0	97,7	0,917	95,3
Б. Уравнение 2 (IIIА,В стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,061	75,0	78,4	60,0	87,9	0,741	77,4
3 – 6 месяцев	0,117	81,3	91,9	81,3	91,9	0,852	88,7
3 недели – 6 месяцев	0,178	93,8	97,3	93,8	97,3	0,923	96,2
В. Уравнение 5 (I-II стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,063	84,2	77,8	61,5	92,1	0,731	79,7
3 – 6 месяцев	0,127	89,5	88,9	77,3	95,2	0,842	89,1
3 недели – 6 месяцев	0,190	94,7	93,3	85,7	97,7	0,893	93,8
Г. Уравнение 5 (IIIА,В стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,063	75,0	75,7	57,1	87,5	0,718	75,5
3 – 6 месяцев	0,127	75,0	91,9	80,0	89,5	0,799	86,8
3 недели – 6 месяцев	0,190	87,5	97,3	93,3	94,7	0,905	94,3
Д. Уравнение 5 (I-IIIВ стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,063	77,1	78,0	60,0	88,9	0,746	77,8
3 – 6 месяцев	0,127	88,6	89,0	77,5	94,8	0,858	88,9
3 недели – 6 месяцев	0,190	97,1	92,7	85,0	98,7	0,897	94,0

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

Note: PV – threshold value; DC, DS, DE – diagnostic sensitivity, specificity and efficiency, respectively; PCPR and PCOR – predictive value of positive and negative results, respectively

Для ПКРЛ все вышеперечисленные шесть показателей, которые вошли в формулы 3 и 4 (см. ма-

териалы и методы), были вовлечены в единое уравнение логистической регрессии, значения

которого характеризуют вероятность развития рецидива у пациентов с ПКРЛ, независимо от стадии, после проведенного лечения (формула 6).

$$F = \frac{\exp(-3,171 + 0,837 \cdot X1 + 0,631 \cdot X2 + 0,527 \cdot X3 + 0,409 \cdot X4 + 0,608 \cdot X5 + 0,597 \cdot X6)}{1 + \exp(-3,171 + 0,837 \cdot X1 + 0,631 \cdot X2 + 0,527 \cdot X3 + 0,409 \cdot X4 + 0,608 \cdot X5 + 0,597 \cdot X6)}$$

Формула 6. Единое регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с ПКРЛ I-IIIВ стадий, где $X1$ – концентрация SCC (нг/мл); $X2$ – концентрация CYFRA 21-1 (нг/мл); $X3$ – CXCR1, %, лимфоциты; $X4$ – CXCR2, %, лимфоциты; $X5$ – CXCR2, %, моноциты; $X6$ – CD44v6, %, моноциты.

При I-II стадиях ПКРЛ самую высокую диагностическую эффективность имеет определение рецидива опухоли с помощью разницы результатов расчета регрессионного уравнения 3 через 3 недели и через 3 месяца после лечения – 84,2 %. В интервале 3–6 месяцев она уже составляет 91,2 %, а для периода 3 недели–6 месяцев – 96,5 % (таблица 2А). Несколько меньшую эффективность имеет использование единого регрессионного уравнения 6 у пациентов с ранними стадиями ПКРЛ – 93,0 % (таблица 2В). Его использование у пациентов с IIIА,В стадиями ПКРЛ в аналогичный пери-

од наблюдения имело эффективность от 79,2 до 93,8 % (в зависимости от срока забора крови) (таблица 2Г). В то же время, модель 4, созданная для IIIА,В стадий, в такие же сроки забора крови демонстрирует диагностическую эффективность 83,3–95,8 % (таблица 2Б). Эти данные показывают, что, как и в случае АК, объединенная модель, независимо от стадий ПКРЛ, показывает диагностическую эффективность, сопоставимую с эффективностью использования созданных уравнений отдельно, для ранних и поздних стадий ПКРЛ.

Таблица 2 – Диагностическая информативность расчета разницы результатов регрессионных уравнений (формулы 3, 4, 6) в различные интервалы времени после лечения пациентов с ПКРЛ для обнаружения рецидива опухоли

Table 2 – Diagnostic information content of calculating the difference in the results of regression equations (formulas 3, 4, 6) at various time intervals after treatment of patients with SCLC to detect tumor recurrence

Сроки забора крови	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
А. Уравнение 3 (I-II стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,085	83,3	84,4	58,8	95,0	0,799	84,2
3 – 6 месяцев	0,119	91,7	91,1	73,3	97,6	0,866	91,2
3 недели – 6 месяцев	0,195	100,0	95,6	85,7	100,0	0,928	96,5
Б. Уравнение 4 (IIIА,В стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,060	82,4	83,9	73,7	89,7	0,811	83,3
3 – 6 месяцев	0,132	94,1	90,3	84,2	96,6	0,892	91,7
3 недели – 6 месяцев	0,190	100,0	93,5	89,5	100,0	0,933	95,8
В. Уравнение 6 (I-II стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,088	75,0	84,4	56,3	92,7	0,761	82,5
3 – 6 месяцев	0,126	83,3	91,1	71,4	95,3	0,832	89,5
3 недели – 6 месяцев	0,214	91,7	93,3	78,6	97,7	0,887	93,0
Г. Уравнение 6 только (IIIА,В стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,088	76,5	80,6	68,4	86,2	0,732	79,2
3 – 6 месяцев	0,126	82,4	87,1	77,8	90,0	0,816	85,4
3 недели – 6 месяцев	0,214	94,1	93,5	88,9	96,7	0,893	93,8
Д. Уравнение 6 для (I-IIIВ стадии)							
3 недели – 3 месяца	0,088	89,7	76,3	59,1	95,1	0,752	80,0
3 – 6 месяцев	0,126	93,1	85,5	71,1	97,0	0,834	87,6
3 недели – 6 месяцев	0,214	96,6	92,1	82,4	98,6	0,891	93,3

Полученные нами ранее данные относительно уровня 5 биомаркеров в крови пациентов с АК и 6 маркеров – в крови пациентов с ПКРЛ были использованы для расчета разницы их значений в фиксированных временных интервалах 3 недели

– 3 месяца, 3-6 месяцев и 3 недели – 6 месяцев. Данный прием наглядно продемонстрировал прирост значений показателей, который увеличивался во времени наблюдения, который был характерен только для пациентов с диагностированным реци-

дивом. Результаты анализа пропорциональных рисков Кокса показали существенную связь прироста уровня анализируемых показателей в каждом из временных интервалов с развитием рецидивов после проведенного лечения [5–8]. Диагностическая ценность измерения прироста была гораздо выше значений чувствительности и специфичности определения абсолютных значений показателей, которые были получены не только нами, но и другими исследователями [10–17]. Поэтому именно прирост во времени результатов расчета регрессионного уравнения через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания лечения был вовлечен в оценку диагностической ценности исследуемых показателей для обнаружения рецидива у пациента.

Чтобы убедиться в уникальности созданных объединенных моделей для определения вероятности рецидива опухоли у пациентов с АК и ПКРЛ после проведенного лечения мы сопоставили показатели диагностической ценности использования регрессионного уравнения 5 (для АК) у пациентов с ПКРЛ, а уравнения 6 (для ПКРЛ) – у пациентов с АК. Диагностическая эффективность

согласно уравнению 5 для прогнозирования рецидива у пациентов с ПКРЛ составила 69,5% при заборе крови через 3 недели и через 3 месяца после окончания лечения, а при расчете регрессионного уравнения 6 у пациентов с АК в этот же период времени она составила 68,4 %. Максимальная эффективность прогнозирования рецидива для пациентов с АК наблюдается при обследовании через 3 недели и через 6 месяцев после лечения – 83,3 % (таблица 3Б), а для пациентов с ПКРЛ – 85,6 % (таблица 3А). Эти результаты значительно ниже тех, которые получены в результате использования уравнения 5 для пациентов с АК и уравнения 6 – для пациентов с ПКРЛ.

Немаловажное значение для суждения об уникальности созданных моделей и в прикладном аспекте имеет оценка их диагностической ценности в диагностике рецидива опухоли у пациентов НМРЛ независимо от гистологического подтипа. Максимальные значения диагностической эффективности составили 87,6 % для регрессионного уравнения 5 (таблица 3В) и 86,0 % для регрессионного уравнения 6 (таблица 3Г).

Таблица 3 – Диагностическая информативность расчета разницы результатов регрессионных уравнений (формулы 5, 6) в различные интервалы времени после лечения пациентов с АК, ПКРЛ и АК+ПКРЛ для определения рецидива опухоли

Table 3 – Diagnostic information content of calculating the difference in the results of regression equations (formulas 5, 6) at various time intervals after treatment of patients with AK, SCLC and AK+SCRL to determine tumor relapse

Сроки забора крови	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
А. Уравнение 5 (I-IIIВ стадии ПКРЛ)							
3 недели – 3 месяца	0,063	79,3	65,8	46,9	89,3	0,651	69,5
3 – 6 месяцев	0,127	86,2	75,0	56,8	93,4	0,752	78,1
3 недели – 6 месяцев	0,190	92,2	82,9	68,6	96,3	0,818	85,6
Б. Уравнение 6 (I-IIIВ стадии АК)							
3 недели – 3 месяца	0,088	60,0	72,0	47,7	80,8	0,642	68,4
3 – 6 месяцев	0,126	71,4	81,7	62,5	87,0	0,756	78,6
3 недели – 6 месяцев	0,214	82,9	87,8	74,4	92,3	0,843	83,3
В. Уравнение 5 (I-IIIВ стадий АК+ПКРЛ)							
3 недели – 3 месяца	0,063	79,7	71,5	53,1	89,7	0,693	73,9
3 – 6 месяцев	0,127	89,1	77,8	62,0	94,6	0,781	81,1
3 недели – 6 месяцев	0,190	89,7	86,8	72,2	95,7	0,843	87,6
Г. Уравнение 6 (I-IIIВ стадии АК+ПКРЛ)							
3 недели – 3 месяца	0,088	78,1	73,4	54,3	89,2	0,705	74,8
3 – 6 месяцев	0,126	87,5	79,1	62,9	94,0	0,789	81,5
3 недели – 6 месяцев	0,214	90,6	84,2	69,9	95,7	0,827	86,0

Заключение

На основе определения в крови уровня CYFRA 21-1, плотности расположения рецептора CXCR1 на гранулоцитах, доли лимфоцитов в общей популяции этих клеток в крови, экспрессирующих рецептор CXCR1 и CXCR2, отношения эозинофилы/моноциты у пациентов с АК и concentra-

ции SCC и CYFRA 21-1 в сыворотке крови, доли лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CXCR1,2 в общей популяции этих клеток крови, доли моноцитов, экспрессирующих рецептор CD44v6 и CXCR2 в общей популяции этих клеток крови у пациентов с ПКРЛ созданы объединенные модели. Они демонстрируют работоспособ-

ность в определении вероятности рецидива опухоли у пациентов с АК I-IIIВ и с ПКРЛ I-IIIВ стадий по разнице значений в течение 6 месяцев наблюдения после проведенного лечения. Модели информативны и их диагностическая эффективность максимальна, когда разница значений регрессионных уравнений оценивается через 3 недели и через 6 месяцев после окончания лечения. Она весьма существенна и в том случае, если оценка проводится в более ранний период

(через 3 недели и через 3 месяца). Наиболее высокая информативность наблюдается, когда уравнение рассчитывается для гистологического подтипа, для которого оно было создано. Результаты того и другого уравнения позволяют их использовать в объединенной группе пациентов с НМРЛ. В этом случае диагностическая эффективность определения вероятности рецидива, в зависимости от временного интервала исследований составляет от 73,9 до 83,6 %.

Список использованных источников

1. Cancer statistics, 2023. / R. L. Siegel [et al] // *CA Cancer J. Clin.* – 2023. – Vol. 73, № 1. – P. 17–48.
2. A proposal to reflect survival difference and modify the staging system for lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: based on the machine learning / M. Li [et al] // *Front. Oncol.* – 2019 – Vol. 9. – P. 771.
3. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma / K. Kuribayashi [et al] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 528–34.
4. Диагностические модели немелкоклеточного рака легкого на основе определения цитокинов и их рецепторов в крови / А. Д. Таганович [и др.] // *Весті Нац. акад. нав. Беларусі. Сер. мед. нав.* – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 445–455.
5. Значимость определения уровня CYFRA 21-1, рецепторов CXCR1 и CXCR2 в крови для прогнозирования рецидива аденокарциномы легкого (I–II стадии) / А. Д. Таганович [и др.] // *Лаб. диагн. Вост. Евр.* – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 91–104.
6. Предсказание рецидива аденокарциномы легкого после проведенного лечения у пациентов с III стадией заболевания на основании результатов сочетанного определения уровня CYFRA 21-1 и клеточного состава крови / А. Д. Таганович [и др.] // *Лаб. диагн. Вост. Евр.* – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 210–224.
7. Prognostic evaluation of relapse based on squamous cell carcinoma antigen, CXCR2, and CD44V6 blood levels in patients with Stage I–II squamous cell lung cancer / A. D. Tahanovich [et al.] // *Global Transl. Med.* – 2023. – Vol. 2, № 4. – P. 2209.
8. Оценка вероятности развития рецидива после хирургического удаления опухоли у пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого / Н. Н. Ковганко [и др.] // *Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы: Сб. мат. респ. научно-практ. конф. с межд. уч., посв. 65-летию Гродненского гос. мед. унив. Гродно, 28–29 сентября 2023 г.* – С. 223–224.
9. Harrell, F. E. Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, NY, Springer Verlag, 2001. 475 p.
10. Relevance of circulating biomarkers for the therapy monitoring and follow-up investigations in patients with non-small cell lung cancer / V. Barak [et al] // *Cancer Biomark.* – 2010. – Vol. 6, № 3-4. – P. 191–196.
11. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection / J. J. Yeh [et al] // *Lung.* – 2002. – Vol. 180, № 5. – P. 273–279.
12. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer /

- X. Duan [et al] // *Indian J. Cancer.* – 2015. – Vol. 52, Suppl 3. – E158–163.
13. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer / H. Suzuki [et al] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 648–652.
14. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer / T. Hanagiri [et al] // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 74. – P. 112–117.
15. Muley, T. CYFRA 21-1 and CEA Are Independent Prognostic Factors in 153 Operated Stage I NSCLC Patients / T. Muley, H. Dienemann, W. Ebert // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1953–1956.
16. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung / T. Muley [et al] // *Lung Cancer.* 2019. – Vol. 130. – P. 194–200.
17. Decreased levels of serum cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 predict objective response to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer / L. Pang [et al] // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 355–360.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
2. Li M, Zhan C, Sui X, Jiang W, Shi Y, Yang X, Feng M, Wang J, Wang Q. A Proposal to Reflect Survival Difference and Modify the Staging System for Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Based on the Machine Learning. *Front Oncol.* 2019;9:771. doi: 10.3389/fonc.2019.00771.
3. Kuribayashi K, Funaguchi N, Nakano T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):528-34. doi: 10.4103/0973-1482.174185.
4. Tahanovich AD, Kauhanka MM, Prokhorova VI, Derzhavets LA, Kolb AV, Murashko DI. Diagnosticheskiye modeli nemelkokkлетochnogo raka legkogo na osnove opredeleniya tsitokinov i ikh retseptorov v krovi [Diagnostic models of non-small cell lung cancer based on the determination of cytokines and their receptors in the blood] // *Vestsi Natsyynal'nay akademii navuk Belarusi. Ser. med. nav. [News of the National Academy of Sciences of Belarus. Med. sciences].* 2021;18(4):445-455.
5. Tahanovich AD, Kauhanka NN, Kolb AV, Prinkova TY., Khotko EA, Gotko OV, Tsarik AA. Znachimost' opredeleniya urovnya CYFRA 21-1, retseptorov CXCR1 i CXCR2 v krovi dlya prognozirovaniya retsida adenokartsinomy legkogo (I–II stadii) [The significance of determining the level of CYFRA 21-1, CXCR1 and CXCR2 receptors in the blood for predicting relapse of lung adenocarcinoma (stages I–II)]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa [Laboratory diagnostics. Eastern Europe].* 2023;12(1):91-104. doi: 10.34883/PI.2023.12.1.006.

6. Tahanovich AD, Kauhanka NN, Barabanova YM, Got'ko OV, Tsarik AA. Predskazaniye retsidiva adenokartsinomy legkogo posle provedennogo lecheniya u patsiyentov s III stadiyey zabolevaniya na osnovanii rezul'tatov sochetannogo opredeleniya urovnya CYFRA 21-1 i kletoch-nogo sostava krovi [Prediction of relapse of lung adenocarcinoma after treatment in patients with stage III disease based on the results of a combined determination of CYFRA 21-1 levels and blood cellular composition]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa [Laboratory diagnostics. Eastern Europe]*. 2023;12(2): 210-224. doi: 10.34883/Pl.2023.12.2.006.
7. Tahanovich AD, Kauhanka MM, Rutkovskaya ZA, Khotko EA, Gotko OV, Prokhorova VI. Prognostic evaluation of relapse based on squamous cell carcinoma antigen, CXCR2, and CD44V6 blood levels in patients with Stage I–II squamous cell lung cancer. *Global Transl Med*. 2023;2(4):2209. doi: <https://doi.org/10.36922/gtm.2209>.
8. Kauhanka MM., Tahanovich AD, Bronitsky SK, Turuta YD, Gotko OV, Tsarik AA. Otsenka veroyatnosti razvitiya retsidiva posle khirurgicheskogo udaleniya opukholi u patsiyentov s III stadiyey ploskokletochnogo raka legkogo [Assessment of the likelihood of relapse after surgical tumor removal in patients with stage III squamous cell lung cancer]. Meditsinskiy universitet: sovremennyye vzglyady i novyye podkhody: Sbornik materialov respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 65-letiyu Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Medical University: modern views and new approaches: Collection of materials of the republican scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 65th anniversary of the Grodno State Medical University]. Grodno, September 28–29, 2023:223-224.
9. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, NY, Springer Verlag, 2001. 475 p.
10. Barak V, Holdenrieder S, Nisman B, Stieber P. Relevance of circulating biomarkers for the therapy monitoring and follow-up investigations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark*. 2010;6(3-4):191-6. doi: 10.3233/CBM-2009-0129.
11. Yeh JJ, Liu FY, Hsu WH, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection. *Lung*. 2002;180(5):273-9, doi: 10.1007/s004080000101.
12. Duan X, Cui Y, Li H, Shi G, Wu B, Liu M, et al. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer*. 2015;52 Suppl 3:E158-163, doi: 10.4103/0019-509X.186564.
13. Suzuki H, Ishikawa S, Satoh H, Ishikawa H, Sakai M, Yamamoto T. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(4):648-52, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.06.032.
14. Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, Oka S, Baba T, Shigematsu Y, et al, Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;74:112-117, doi: 10.1016/j.lungcan.2011.02.001.
15. Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA Are Independent Prognostic Factors in 153 Operated Stage I NS-CLC Patients. *Anticancer Res*. 2004; 24:1953–1956.
16. Muley T, He Y, Rolny V, Wehnl B, Escherich A, Warth A, et al. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2019;130:194-200. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.017.
17. Pang L, Wang J, Jiang Y, Chen L. Decreased levels of serum cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 predict objective response to chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2013;6(2):355-360. doi: 10.3892/etm.2013.1171.

OPTIMIZATION OF THE USE OF MARKERS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA AND SQUAMOUS CELL LUNG CANCER TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

*D. Tahanovich¹, M. M. Kauhanka¹, A. V. Kolb¹, E. A. Khotko¹,
O.V. Gotko², V. I. Prokhorova²*

¹ *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

² *National Center of oncology and medical radiology, Minsk, Republic of Belarus*

Introduction. There is a need to search for markers that can provide information about the presence of tumor relapse in each individual patient as early as possible after treatment.

Purpose of the study. To study the possibility of using blood biomarkers that could inform about the development of relapse in patients with lung adenocarcinoma (AC) and squamous cell lung carcinoma (SCLC).

Materials and methods. The study involved 222 patients (140 men and 82 women) who were newly diagnosed with AK or stage I–IIIB SCLC. In blood samples obtained before treatment, 3 weeks, 3 and 6 months after treatment, the concentration of leukocyte cells containing the CXCR1, CXCR2 and CD44v6 receptors, and the density of their location in the cell membrane, serum concentrations of CYFRA 21-1 and squamous cell carcinoma antigen SCC were measured. Diagnostic performance was determined using ROC analysis method.

Results. Unified regression equations were created to determine the probability of relapse after treatment for patients with stages I–IIIB of AK and for patients with stages I–IIIB of SCLC. They demonstrate efficiency in

determining the probability of tumor recurrence in patients with AK I-IIIB and with SCLC stages I-IIIB by the difference in values in 3 weeks, 3 and 6 months after treatment.

Conclusions. The results of the study allow to recommend the created models for determining the probability of relapse in patients with AC, SCLC or NSCLC after treatment before the first computed tomography.

Keywords: adenocarcinoma, squamous cell lung carcinoma, CYFRA 21-1, SCC, CXCR1, CXCR2, CD44v6, relapse, biomarkers.

For citation: Tahanovich D, Kauhanka MM, Kolb AV, EA Khotko, Gotko OV, Prokhorova VI. Optimization of the use of markers in the blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell lung cancer to evaluate the effectiveness of treatment. *Biochemistry and Molecular Biology*. 2024, vol. 3, no. 1(4). pp. 111–119 (in Russian).

Поступила 29.03.2024