

*А.А. Галуза*

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РЕЦИДИВА У ПАЦИЕНТОВ С III СТАДИЕЙ  
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО  
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Н.Н. Ковганко*

*Кафедра биологической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

*A.A. Galuza*

**PREDICTING THE RISK OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH STAGE  
III SQUAMOUS CELL LUNG CANCER AFTER TREATMENT**

*Tutor: PhD, associate professor N.N. Kauhanka*

*Department of Biological Chemistry*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Цель работы - изучить возможность использования данных мониторинга уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1 (CXCR1, %, лимфоциты) и доли моноцитов, снабженных рецептором CXCR2 (CXCR2, %, моноциты), а также их комбинированной модели до и после проведенного лечения для раннего выявления рецидива у пациентов с III стадией ПКРЛ. Обследовано 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин) с впервые диагностированным ПКРЛ III стадии. Результаты измерения разницы уровня вышеназванных показателей в период 3 недели – 6 месяцев после лечения с последующим расчетом регрессионного уравнения соответствовало наличию рецидива с вероятностью 95,8% (чувствительность 100,0%, специфичность –93,5%).

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак легкого, III стадия, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, рецидив.

**Resume.** The purpose of the work is to study the possibility of using data from monitoring the level of CYFRA 21-1 in blood serum, the proportion of lymphocytes containing CXCR1 receptors (CXCR1, %, lymphocytes) and the proportion of monocytes containing CXCR2 receptors (CXCR2, %, monocytes), as well as their combined model before and after treatment for early detection of relapse. 48 patients (29 men and 19 women) with newly diagnosed stage III SCLC were examined. The level difference of the above indicators in 3 weeks and 3 months, 3 and 6 months, 3 weeks and 6 months after treatment and subsequent their involvement into regression equation corresponded to the presence of relapse with accuracy 95,8% (sensitivity 100,0%, specificity - 93,5%).

**Keywords:** squamous cell lung carcinoma, stage III, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, relapse.

**Актуальность.** По данным ВОЗ только в 2020 году было впервые выявлено 2,2 млн новых пациентов с впервые диагностированным раком легкого. В этом же году зарегистрировано 1,8 млн смертельных исходов этого заболевания [1]. Наиболее распространенным типом рака легкого (85%) является немелкоклеточный раком (НМРЛ), который, в свою очередь, может быть аденокарциномой – 50%, плоскоклеточным (ПКРЛ) – 47% или крупноклеточный раком – 3% [2]. Они отличаются друг от друга не только гистологической структурой. К примеру, причина АК чаще всего связана с мутациями в генах рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и киназы анапластической лимфомы (CD246), в то время как ПКРЛ чаще развивается у курящих и не ассоциирован с мутациями [1]. Поэтому неудивительно, что исследование патогенеза и диагностики этих типов заболевания нередко проводится раздельно [2-4].

Пациенты с поражением лимфоузлов в контралатеральном легком (N3) не подвергаются хирургическому лечению (IIС и частично IIIВ стадии). Остальным пациентам с III стадией ПКРЛ проводится хирургическое удаление опухоли в объеме R0. Кроме того, пациентам с характеристиками опухоли T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 для подавления оставшихся раковых клеток проводят дополнительно адьювантную (послеоперационную) полихимиотерапию, а при T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 адьювантная полихимиотерапия сочетается с дооперационной или неоадьювантной. Несмотря на предпринимаемые усилия риск развития рецидива из-за микрометастазов после операции достаточно высок. Даже при I стадии ПКРЛ рецидив опухоли диагностируется у 20% пациентов [2], а при III стадии уже в первый год после проведенного лечения он развивается в 35-40% случаев [3].

Информативным средством дополнительной диагностики и прогнозирования исхода НМРЛ служат циркулирующие в крови участники метаболизма опухоли [6]. Их исследование имеет преимущества, связанные с доступностью и минимальной инвазивностью. К недостаткам следует отнести невысокую чувствительность и специфичность. Так, дискутируется возможность использования с этой целью концентрации в крови фрагмента 19 цитокератина (CYFRA 21-1), ракового эмбрионального антигена (СЕА), антигена плоскоклеточной карциномы (SCC), нейрон-специфической енолазы (NSE), тканевого полипептидного антигена (ТРА) и других. Оказалось, что при ПКРЛ лишь CYFRA 21-1 и СЕА обладают связью с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с НМРЛ. Но и она известна только для пациентов с ранними (I-II) стадиями заболевания. Пациенты с III стадией обследовались только в смешанной группе с ранними стадиями [3]. То есть, информация о роли лабораторных показателей крови в диагностике рецидива опухоли после проведенного лечения у пациентов с III стадией ПКРЛ отсутствовала.

**Цель:** изучить возможность использования данных мониторинга уровня CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, доли моноцитов, снабженных рецептором CXCR2, а также их комбинированной модели до- и после проведенного лечения для предсказания рецидива у пациентов с III стадией ПКРЛ.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 1921-1922 гг., у которых впервые диагностирован ПКРЛ III стадии. Средний возраст пациентов составил  $58 \pm 18,5$  лет. У пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 4 курсов адьювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации винорельбина (В) – 25-30 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина (Ц) – 80 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 предварительно было проведено 2 курса неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ), состоящих из комбинации В+Ц, затем выполнена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 2 курсов адьювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации В+Ц.

Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания последнего курса АПХТ соответственно. Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта. Для

получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. В образцах сыворотки крови определяли концентрацию CYFRA 21-1 на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Rosche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции. Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Комбинированная модель прогнозирования безрецидивной выживаемости включала в себя результат регрессионного уравнения (Y) 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) [5]:

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

Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

**Результаты и их обсуждение.** В группе пациентов с отсутствием рецидива медианы значений через 3 и 6 месяцев существенно не отличаются от уровня через 3 недели после лечения. В то же время, у пациентов с развившимся рецидивом уровень этих показателей через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения неуклонно увеличивается. То есть, значения любого из определяемых показателей через 6 месяцев статистически достоверно выше, чем через 3 месяца, а через 3 месяца – статистически достоверно выше по сравнению с значением через 3 недели. Еще более наглядно это видно из подсчитанной разницы абсолютных значений за периоды 3 недели – 3 месяца, 3-6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев. У пациентов с выявленным рецидивом она постепенно увеличивается (табл. 1). В то же время у пациентов без рецидива эта разница в указанные сроки после лечения минимальна и не существенна.

**Табл. 1.** Разница значений исследуемых показателей в группах пациентов с ПКРЛ в периоды 3 нед. - 3 мес., 3 мес. - 6 мес. и 3 нед. – 6 мес. после лечения

Показатель	Рецидив	До лечения – 3 нед. после лечения	Интервал после лечения		
			3 нед. - 3 мес.	3 мес. - 6 мес.	3 нед. – 6 мес.
CYFRA 21-1, г/л, <sup>x10<sup>-6</sup></sup>	Нет	1,27 [0,91; 2,03]	0,02 [0,03; 0,68]	0,03 [0,02; 1,19]	0,04 [0,01; 1,29]
	Есть	2,56 [2,25; 3,58]	0,95* [0,71; 1,08]	1,49# [1,43; 1,54]	2,38# [2,33; 2,58]
CXCR1, %, лимфоциты	Нет	1,25 [1,00; 1,85]	0,03 [0,01; 0,35]	0,03 [0,01; 0,45]	0,05 [0,01; 0,70]
	Есть	1,91 [1,66; 2,21]	0,35* [0,32; 0,40]	0,59# [0,55; 0,70]	0,92# [0,90; 1,01]

Продолжение таблицы 1

CXCR2, %, моноциты	Нет	0,55 [0,35; 0,75]	0,02 [0,01;0,19]	0,03 [0,01; 0,37]	0,05 [0,01;0,60]
	Есть	0,79 [0,53; 0,97]	0,24* [0,23; 0,26]	0,46# [0,45; 0,48]	0,71# [0,69; 0,71]
Комбинированная модель	Нет	0,209 [0,107;0,271]	0,002 [0,001;0,031]	0,003 [0,001; 0,119]	0,005 [0,001;0,153]
	Есть	0,372 [0,312; 0,429]	0,060* [0,057; 0,067]	0,132# [0,127; 0,135]	0,191# [0,184; 0,196]

Примечание: \* – статистически достоверные отличия уровня показателя у пациентов с рецидивом по сравнению с - без рецидива; # – статистически достоверные отличия разницы уровня показателя в период 3-6 мес. и 3 нед.- 6 мес. по сравнению с периодом 3 нед.-3 мес. после лечения.

Наибольшие изменения разницы уровня показателей наблюдаются для интервала 3 недели - 6 месяцев после проведенного лечения. Для каждого из показателей это позволяет с ДЭ от 83,3% до 89,6% предсказывать наличие рецидива после проведенного лечения (табл. 2). Вовлечение изменений индивидуальных показателей за этот период наблюдения в комбинированную модель позволяет повысить эффективность прогноза до 95,8%.

**Табл. 2.** Диагностическая информативность разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, %, лимфоциты, CXCR2, %, моноциты и комбинированной модели за период 3 недели - 6 месяцев после лечения для развивающегося рецидива при ПКРЛ

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	2,38	94,1	87,1	80,0	96,4	0,865	89,6
CXCR1, %, лимфоциты	0,90	94,1	80,6	72,7	96,2	0,831	85,4
CXCR2, %, моноциты	0,70	88,2	80,6	71,4	92,6	0,829	83,3
Комбинированная модель	0,190	100,0	93,5	89,5	100,0	0,933	95,8

Примечание: ПЗ – пороговое значение, ДЧ, ДС, ДЭ – диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность соответственно, ПЦПР и ПЦОР – прогностическая ценность положительного и отрицательного результата соответственно, AUC – площадь под ROC-кривой.

В нашем исследовании внимание сосредоточено на трех биохимических показателях в крови: концентрации CYFRA 21-1, доли лимфоцитов с рецептором CXCR1 в общей популяции лимфоцитов и доли моноцитов с рецептором CXCR2 в общей популяции моноцитов. Ранее была доказана их перспективность для диагностики и прогнозирования безрецидивной выживаемости на основании оценки дооперационного уровня, как и преимущество использования комбинированной модели, включавшей эти параметры [5]. Значения диагностической эффективности, полученные в результате нашего исследования, существенно превышали точность предсказания эффективности лечения на основании определения Cyfra-21 и СЕА. Измерение прироста показателей в период 3 недели – 6 месяцев оказалось еще более информативным. Для CYFRA 21-1 чувствительность и специфичность определения этого показателя составили 94,1% и 87,1%, а для комбинированной модели 100% и 93,5%, соответственно.

**Выводы.** Проведенное исследование показало, что, помимо CYFRA 21-1, определение доли лимфоцитов, снабженных CXCR1 и доли моноцитов, снабженных

CXCR2 в популяциях этих клеток крови, претерпевают значительные изменения в результате проведенного лечения. При удовлетворительном самочувствии пациента его осмотр проводится через 3 месяца, но первое исследование пациента методом компьютерной томографии – только через 6 месяцев после лечения. Поэтому представляется важным определение уровня CYFRA 21-1, а также доли лимфоцитов с рецепторами CXCR1 в общей популяции лимфоцитов и доли моноцитов с рецепторами CXCR2 в общей популяции моноцитов в крови пациента с III стадией ПКРЛ через 3 недели и 6 месяцев после окончания лечения. Если разница расчетных значений комбинированной модели в указанные интервалы времени превышает пороговое значение, стандартную схему лечения следует подвергнуть коррекции в связи с высокой вероятностью рецидива опухоли.

#### Литература

1. Chen Z., Fillmore C.M., Hammerman P.S., et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):535-46.
2. Li M., Zhan C., Sui X., et al. 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.
3. Wang B.Y., Huang J.Y., Chen H.C., et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(1):43-52.
4. Fukui T., Taniguchi T., Kawaguchi K., et al. Comparisons of the clinicopathological features and survival outcomes between lung cancer patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(9):507-13.
5. Tahanovich A.D., Kauhanka N.N., Prohorova V.I., et al. Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B* 2022;16, 154–163.