

УДК 616.24-006.6-091.8-07:547.995.15

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Колб А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь*

В крови пациентов с НМРЛ впервые проанализированы провоспалительные белки, которые до начала исследования определялись только в ткани опухоли. Установлены закономерности изменения их концентрации в зависимости от стадий, гистологических подтипов и дескрипторов опухоли. Для тех показателей, которые оказались связанными с развитием опухоли, рассчитаны оптимальные пороговые значения, чувствительность и специфичность их определения. Созданы многофакторные модели, которые существенно улучшают диагностические характеристики отдельных показателей и позволят использовать их в качестве дополнительного средства при постановке диагноза.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ); аденокарцинома (АК) легкого; плоскоклеточный рак легкого (ПРЛ); диагностика; рецепторы; хемокин; онкомаркеры.

Рак легкого занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости Республики Беларусь и является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований [1]. Более 85 % случаев составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), основными его гистологическими подтипами являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПРЛ). Несмотря на общую классификацию, АК и ПРЛ демонстрируют значительные различия по морфологии, генетическим характеристикам и особенностям метаболизма [2]. Эти различия напрямую влияют на прогноз заболевания и ответ на лечение, приводя к тому, что пятилетняя выживаемость при АК почти вдвое выше, чем при ПРЛ [3].

Ключевым фактором, определяющим эффективность терапии и прогноз выживаемости при НМРЛ, является стадия заболевания. В настоящее время более 45 % случаев диагностируется на III–IV стадиях, когда возможности радикального хирургического вмешательства существенно ограничены [4]. Разница в пятилетней выживаемости пациентов значительна: на I стадии она достигает 79 %, тогда как на IV стадии падает до 6 %. [3]. Такая разница диктует необходимость раннего выявления НМРЛ, как, собственно, и любых других злокачественных новообразований. Именно поэтому ведется интенсивный поиск маркеров, позволяющих оценить выраженность опухолевого процесса особенно на ранних стадиях (I и II) до операции.

Для оценки распространенности рака легкого часто используется уровень в крови и ткани опухоли опухолеассоциированных антигенов (ОАА). Наиболее известны фрагмент цитokerатина 19 (CYFRA 21-1), более специфичный для ПРЛ – антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) [5]. Широко используется в качестве маркера различных злокачественных новообразований, включая рак легкого, раковый эмбриональный антиген (РЭА). Определение углеводного антигена-125 (CA-125), в основном, ассоциируется с раком яичников, но его уровень может повышаться и при некоторых других онкологических заболеваниях, включая рак легкого [6].

Несмотря на общеизвестность, сведения о диагностической ценности биомаркеров противоречивы, порой диаметрально противоположны [7]. До сих пор не найдены лабораторные показатели с высокой прогностической эффективностью как при НМРЛ, так и при АК и ПРЛ. Из-за недостаточной чувствительности и специфичности биомаркеры пока не входят в протоколы диагностики и контроля эффективности лечения НМРЛ. Повышенный уровень биомаркера может наблюдаться не только у пациентов со злокачественной опухолью легкого, но и при других заболеваниях, что приводит к ложноположительным результатам. Кроме того, уровень показателя может быть низким даже при наличии достаточно обширного опухолевого процесса, что приводит к ложноотрицательным результатам.

В настоящее время единственным критерием неинвазивного выявления как опухоли, так и развивающегося рецидива является компьютерная томография (КТ). Поэтому задача поиска лабораторных критериев, которые могли бы служить важным дополнением КТ по своей информативности, желательна и актуальна.

**Материал и методы.** Получение образцов крови пациентов с НМРЛ и гамартомой осуществлялось в учреждении здравоохранения РНПЦ ОиМР квалифицированным персоналом по стандартной методике. Образцы крови пациентов с ХОБЛ и пневмонией получены в РНПЦ Пиф. Исследование включало 208 пациентов с первично диагностированными АК, ПРЛ (166 пациентов) и крупноклеточным раком легкого (КрКРЛ) (7 пациентов), поступивших в стационар РНПЦ ОиМР с января 2019 по декабрь 2024 г.

Возраст пациентов с АК варьировал в диапазоне 42–78 лет, пациентов с ПРЛ – 43–73 года, пациентов с КрКРЛ – 46–72 года. В группах сравнения возраст составил 43–67 лет (48 человек без признаков патологии) и 47–66 лет (22 пациента с гамартомой легкого). Сбор биологического материала проводился с соблюдением всех этических норм после подписания пациентами формы информированного согласия. Биоматериал пациентов обрабатывался с учетом «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» с одобрения Комитета по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол заседания Комитета № 2 от 04.10.2021 г.).

В образцах крови определяли концентрацию клеток на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония), уровень альбуминов и С-реактивного белка (СРБ) – на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Рассчитывались системный индекс воспалительного ответа (SII) по формуле  $\text{Tr} \times \text{H}/\text{Л}$ , где  $\text{Tr}$  – абсолютный показатель концентрации тромбоцитов,  $\text{H}$  – абсолютный показатель концентрации нейтрофильных лейкоцитов,  $\text{Л}$  – абсолютный показатель концентрации лимфоцитов, воспалительный прогностический индекс (PI) по формуле  $\text{СРБ} \times \text{H}/\text{Л} \times \text{альбумин}$  и системный воспалительный индекс ответа (SIRI) по формуле

$\text{H} \times \text{M}/\text{Л}$ , где  $\text{M}$  – абсолютный показатель концентрации моноцитов.

Измерение уровня CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19), SCC (антиген плоскоклеточной карциномы), РЭА (раковый эмбриональный антиген), NSE (нейронспецифическая енолаза), ProGRP (пептид, высвобождающий прогастрин) в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Канада) с помощью наборов реагентов «Roche». Определение концентрации хемокинов CXCL5, CXCL8 и ПКМ2 (изофермент пируваткиназа М2) осуществляли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия) с помощью наборов Fine Test (KHP). Измерение оптической плотности проводили с помощью планшетного фотометра Sirio (Seac, Италия) при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм.

Анализ подгрупп лейкоцитов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием программного обеспечения Kaluza Analysis 2.1 (Beckman Coulter, США). В каждой из популяций лейкоцитов определяли долю клеток, содержащих рецепторы CXCR1, CXCR2 и CD44v6, и интенсивность флуоресценции комплекса антитело/рецептор, пропорциональную плотности расположения рецепторов на клеточных мембранах (MFI).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета MedCalc («MedCalc Software», Бельгия). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %. При создании диагностических моделей для всех значений концентрации лигандов и рецепторов в исследуемых выборках проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лилефорса, Шапиро–Уилка, путем построения гистограмм распределения. Поскольку распределение значений уровня показателей в выборках отличалось от нормального, статистический анализ данных осуществляли методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Q1–Q3). С помощью  $\text{H}$ -критерия Краскелла–Уоллиса у пациентов с НМРЛ, гамартомой легкого и здоровых людей производились множественные

сравнения уровня определяемых показателей. При наличии статистически значимых различий осуществлялись попарные сравнения уровня показателей в анализируемых группах с применением U-критерия Манна-Уитни в соответствии с поправкой Холма-Бонферрони на множественные сравнения.

**Результаты.** Анализ изменения уровня 40 показателей крови позволил выявить па-

раметры, имеющие существенные отличия от здоровых людей и пациентов с гамартомой, связь со стадиями и выраженностью опухолевых дескрипторов T, N, M и G. Для пациентов с НМРЛ в их число вошли концентрация CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови, а также значение интенсивности флуоресценции лимфоцитов с рецептором CXCR2 (CXCR2-Л-МFI) (табл. 1, 2). Из 6 изученных

Таблица 1 – Концентрация показателей у пациентов с НМРЛ и в контрольных группах (здоровые люди и пациенты с гамартомой)

Показатель	Здоровые люди	Гамартома	I-II стадии	III-IV стадии
CYFRA 21-1, нг/мл	1,4 [1,2; 2,0]	1,6 [1,5; 3,9]	3,9 <sup>1,2</sup> [1,7; 5,7]	6,3 <sup>1,2,3</sup> [4,0; 9,3]
SCC, нг/мл	1,2 [0,8; 1,6]	1,2 [0,7; 1,9]	1,7 <sup>1,2</sup> [1,0; 2,5]	2,2 <sup>1,2,3</sup> [1,2; 3,6]
CXCR2-Л-МFI	10,9 [7,2; 13,2]	12,0 [10,6; 18,2]	14,9 <sup>1,2</sup> [11,4; 19,5]	19,9 <sup>1,2,3</sup> [10,4; 23,8]
CXCL5, пг/мл	75,3 [57,5; 82,4]	91,1 [75,2; 123,4]	175,0 <sup>1,2</sup> [93,5; 317,1]	235,2 <sup>1,2,3</sup> [124,2; 460,3]
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	0,1 [0,06; 0,2]	0,3 [0,1; 0,4]	0,7 <sup>1,2</sup> [0,2; 1,2]	1,7 <sup>1,2,3</sup> [0,5; 3,7]

*Примечание.* Статистически значимые различия: <sup>1</sup> – по сравнению с группой здоровых лиц; <sup>2</sup> – по сравнению с группой пациентов с гамартомой; <sup>3</sup> – при сравнении уровня показателей крови в группах пациентов с I-II и III-IV стадиями НМРЛ.

Таблица 2 – Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ

Показатель	Размер опухоли (T)		Метастазы в лимфоузлы (N)	
	T1,2	T3,4	N0	N1-3
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 <sup>1,2</sup> [2,8; 5,9]	6,9 <sup>1,2,3</sup> [3,8; 8,3]	2,3 <sup>1,2</sup> [1,5; 3,1]	4,7 <sup>1,2,4</sup> [2,3; 8,7]
SCC, нг/мл	2,0 <sup>1,2</sup> [1,0; 3,1]	3,1 <sup>1,2,3</sup> [1,2; 4,2]	1,7 <sup>1,2</sup> [0,8; 2,5]	2,7 <sup>1,2,4</sup> [1,5; 3,6]
CXCR2-Л-МFI	15,9 <sup>1,2</sup> [10,1; 20,4]	20,9 <sup>1,2,3</sup> [14,4; 24,7]	13,0 <sup>1,2</sup> [11,0; 19,0]	16,4 <sup>1,2,4</sup> [11,5; 22,6]
CXCL5, пг/мл	158,4 [108,3; 205,6] <sup>1,2</sup>	234,0 <sup>1,2,3</sup> [154,0; 319,0]	168,4 <sup>1,2</sup> [105,8; 202,9]	223,0 <sup>1,2,4</sup> [144,7; 319,7]
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	0,7 <sup>1,2</sup> [0,1; 1,1]	1,9 <sup>1,2,3</sup> [0,6; 3,9]	0,7 <sup>1,2</sup> [0,1; 1,1]	1,8 <sup>1,2,4</sup> [0,5; 4,0]
Показатель	Отдаленные метастазы (M)		Grade (G)	
	M0	M1	G1,2	G3
CYFRA 21-1, нг/мл	3,2 <sup>1,2</sup> [1,8; 4,5]	5,7 <sup>1,2,5</sup> [2,3; 8,6]	3,2 <sup>1,2</sup> [1,7; 5,0]	6,0 <sup>1,2,6</sup> [3,7; 8,6]
SCC, нг/мл	1,6 <sup>1,2</sup> [0,9; 2,3]	2,3 <sup>1,2,5</sup> [1,1; 3,4]	1,6 <sup>1,2</sup> [0,8; 2,3]	2,8 <sup>1,2,6</sup> [1,3; 3,7]
CXCR2-Л-МFI	14,1 <sup>1,2</sup> [10,7; 17,2]	18,4 <sup>1,2,5</sup> [13,2; 19,5]	15,5 <sup>1,2</sup> [8,8; 19,0]	18,8 <sup>1,2,6</sup> [10,6; 25,7]
CXCL5, пг/мл	149,6 <sup>1,2</sup> [101,5; 209,2]	237,2 <sup>1,2,5</sup> [151,3; 318,3]	172,3 <sup>1,2</sup> [87,9; 312,1]	223,4 <sup>1,2,6</sup> [121,3; 471,5]
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	0,6 <sup>1,2</sup> [0,2; 1,8]	2,3 <sup>1,2,5</sup> [0,3; 4,1]	0,8 <sup>1,2</sup> [0,3; 1,2]	1,9 <sup>1,2,6</sup> [0,5; 3,8]

*Примечание.* Статистически значимые различия: <sup>1</sup> – с группой здоровых лиц; <sup>2</sup> – с группой пациентов с гамартомой; при сравнении уровня показателей крови в группах пациентов с НМРЛ; <sup>3</sup> – с различным размером опухоли; <sup>4</sup> – с наличием/отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, <sup>5</sup> – с наличием/отсутствием отдаленных метастазов; <sup>6</sup> – с различной степенью дифференцировки клеток опухоли.

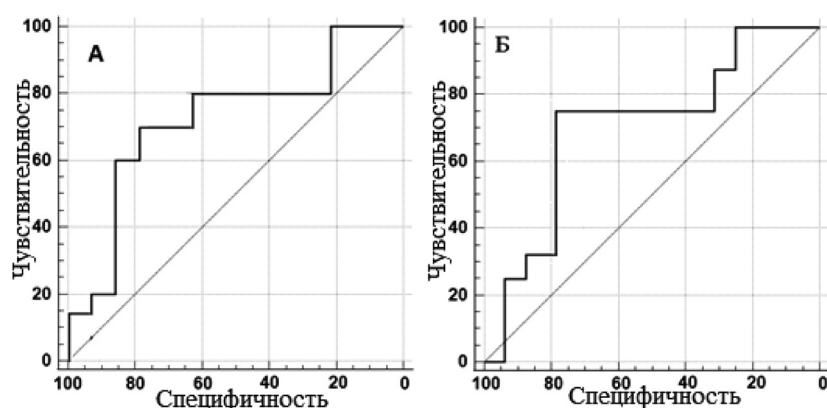


Рис. 1. ROC-кривые для уровня CYFRA 21-1 (А) и SCC (Б) в крови при сравнении пациентов с НМРЛ и гамартомой

«традиционных» онкомаркеров: CYFRA 21-1, SCC, NSE, РЭА, ПКМ2, ProGRP – последние четыре не показали связи их уровня со степенью выраженности опухолевых дескрипторов.

Результаты ROC-анализа продемонстрировали относительно невысокую диагностическую эффективность измерения по отдель-

ности уровня индивидуальных показателей у пациентов с НМРЛ, которая не превышала 75,9 % (табл. 3). В качестве примера приведены ROC-кривые для уровня CYFRA 21-1 и SCC в крови при сравнении пациентов с НМРЛ и гамартомой (рис. 1), они наглядно иллюстрируют невысокую информативность показателей.

Таблица 3 – Диагностическая значимость определения уровня CYFRA 21-1, SCC, CXCL5; CXCR2-Л-MFI и СРБ в крови пациентов с НМРЛ

Показатель	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	AUC	ДЭ, %
<i>I-II стадии НМРЛ / здоровые люди</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	2,3	64,0	82,7	83,7	62,0	0,701	71,7
SCC, нг/мл	1,4	56,6	75,1	76,0	55,1	0,673	64,2
CXCL5, пг/мл	96,9	60,2	80,0	80,8	58,8	0,683	68,4
CXCR2-Л-MFI	11,2	58,4	77,4	78,1	56,8	0,658	66,2
СРБ, г/л, $10^{-4}$	0,2	67,8	74,7	78,5	62,5	0,692	70,7
<i>I-II стадии НМРЛ / Гамартома</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	2,4	60,2	73,8	87,7	33,0	0,625	63,0
SCC, нг/мл	1,5	59,6	70,8	84,7	32,1	0,576	61,9
CXCL5, пг/мл	98,4	56,4	81,2	90,1	32,5	0,609	61,5
CXCR2-Л-MFI	13,3	62,1	73,8	88,2	33,4	0,638	64,5
СРБ, г/л, $10^{-4}$	0,3	64,0	81,2	90,9	36,5	0,674	67,5
<i>I-II стадии НМРЛ / III-IV стадии НМРЛ</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	4,7	62,4	82,8	75,6	72,9	0,724	73,8
SCC, нг/мл	1,9	57,6	72,3	63,9	67,0	0,672	65,8
CXCL5, пг/мл	213,9	64,8	73,4	66,5	72,0	0,687	69,6
CXCR2-Л-MFI	14,8	60,0	75,3	66,6	69,8	0,677	68,5
СРБ, г/л, $10^{-4}$	1,0	67,2	77,2	70,8	74,3	0,711	72,8
<i>T1,2 / T3, 4</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	4,8	71,4	80,0	76,8	75,3	0,756	75,9
SCC, нг/мл	2,0	65,0	67,9	65,0	67,9	0,672	66,5
CXCL5, пг/мл	189,3	67,0	70,0	67,0	70,0	0,683	68,5
CXCR2-Л-MFI	17,1	62,5	76,0	70,8	68,8	0,684	69,6
СРБ, г/л, $10^{-4}$	1,2	71,4	78,0	75,0	74,9	0,745	74,9

Окончание табл. 3

Показатель	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	AUC	ДЭ, %
<i>N0 / N1-3</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	2,9	56,4	63,4	60,4	59,5	0,596	59,9
SCC, нг/мл	2,0	52,2	64,7	60,1	57,3	0,564	58,5
CXCL5, пг/мл	183,2	58,5	65,4	62,7	61,4	0,606	61,9
CXCR2-Л-MFI	12,6	54,3	67,4	62,6	59,7	0,597	60,9
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	0,9	60,5	63,4	61,9	61,9	0,612	61,9
<i>M0 / M1</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	4,7	59,8	62,6	58,4	63,9	0,599	61,3
SCC, нг/мл	2,0	55,2	58,3	54,0	59,5	0,558	56,9
CXCL5, пг/мл	165,2	57,6	60,7	56,3	62,0	0,581	59,2
CXCR2-Л-MFI	17,1	62,0	64,5	60,5	65,9	0,627	63,3
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	0,9	66,4	62,6	60,6	68,2	0,641	64,4
<i>Grade 1,2 / Grade 3</i>							
CYFRA 21-1, нг/мл	4,6	61,9	66,0	63,4	64,6	0,638	64,0
SCC, нг/мл	1,9	57,4	61,5	58,8	60,1	0,564	59,5
CXCL5, пг/мл	243,4	59,8	64,0	61,2	62,6	0,614	61,9
CXCR2-Л-MFI	15,3	64,1	68,0	65,5	66,6	0,659	66,1
СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>	1,3	57,7	72,0	66,8	63,8	0,649	65,0

При АК концентрация CYFRA 21-1, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови, плотность расположения рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови уже при I-II стадиях АК превышают значения в обеих контрольных группах. Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что эффективность определения уровня индивидуальных показателей находится в интервале 63,7–79,1 %.

При ПРЛ наиболее существенные различия в крови пациентов в зависимости от стадии и характеристик опухоли демонстрируют концентрация SCC, CXCL5 и СРБ в сыворот-

ке крови, а также CXCR2-Л-MFI. Однако эффективность индивидуального измерения их уровня с диагностической целью также не превышала 73,2 %.

В дальнейшем результаты измерения уровня всех вышеперечисленных показателей вовлекались в множественный регрессионный анализ. Для пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ были разработаны уравнения – многофакторные модели, позволившие диагностировать стадии и выраженность дескрипторов опухоли (формулы 1–3).

$$D1 = \frac{\exp(-5,309 + 0,027 \times X1 + 0,159 \times X2 + 0,611 \times X3 + 0,309 \times X4 + 0,327 \times X5)}{1 + \exp(-5,309 + 0,027 \times X1 + 0,159 \times X2 + 0,611 \times X3 + 0,309 \times X4 + 0,327 \times X5)}, \quad (1)$$

где  $X1$ – $X5$  – результаты определения концентрации CYFRA 21-1 ( $X1$ ), CXCL5 ( $X2$ ), С-реактивного белка ( $X3$ ), интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови ( $X4$ ) и концентрации SCC ( $X5$ ) соответственно в сыворотке крови у обследованных;  $D1$  – результат уравнения 3.1;  $-5,309$  – константа (свободный член) уравнения;  $\exp$  – основание натурального логарифма (приблизительно равно 2,718); 0,027, 0,159, 0,309, 0,611, 0,327 – коэффициенты регрессии.

$$D2 = \frac{\exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}, \quad (2)$$

где  $X1$ – $X4$  – результаты определения концентрации CYFRA 21-1 ( $X1$ ), CXCL5 ( $X2$ ), С-реактивного белка ( $X3$ ), интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови ( $X4$ ) соответственно в сыворотке крови у обследованных;  $D2$  – результат уравнения 3.2;  $-7,374$  – константа (свободный член) уравнения;  $\exp$  – основание натурального логарифма (приблизительно равно 2,718); 0,049, 0,208, 0,857, 0,507 – коэффициенты регрессии.



$$D3 = \frac{\exp(-3,207 + 0,608 \times X1 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4)}{1 + \exp(-3,207 + 0,608 \times X1 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4)}, \quad (3)$$

где  $X1$ – $X4$  – результаты определения концентрации SCC ( $X1$ ), CXCL5 ( $X2$ ), С-реактивного белка ( $X3$ ), интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови ( $X4$ ) соответственно в сыворотке крови у обследованных;  $D3$  – результат уравнения 3.3;  $-3,207$  – константа (свободный член) уравнения;  $\exp$  – основание натурального логарифма (приблизительно равно 2,718); 0,608, 0,103, 0,217, 0,075 – коэффициенты регрессии.

Комбинирование индивидуальных показателей в состав многофакторных моделей повысило диагностическую ценность определения как в распознании I-II или III-IV стадий, так и выраженности дескрипторов (табл. 4).

ности как для диагностики стадии НМРЛ, так и для диагностики выраженности дескрипторов опухоли при этом заболевании. Наибольшую диагностическую ценность она имеет при сравнении результатов определения у па-

Таблица 4 – Диагностическая значимость результата расчета соответствующего регрессионного уравнения при НМРЛ, АК и ПРЛ

Группы сравнения	ПЗ	Ч, %	С, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	AUC	ДЭ, %
<i>А. Пациенты с НМРЛ (формула 1)</i>							
I-II стадии/здоровые люди	0,293	83,9	85,3	87,3	80,8	0,829	84,4
I-II стадии/гамартома	0,312	78,4	85,8	91,0	54,1	0,789	79,9
I-II стадии/III-IV стадии	0,497	76,7	80,3	76,7	80,3	0,780	78,7
T1-2/T3-4	0,383	73,6	85,3	83,2	77,2	0,789	79,7
N0/N1-3	0,415	68,2	82,9	80,7	71,9	0,759	75,6
M0/M1	0,421	81,9	68,4	68,8	81,7	0,741	74,6
Grade 1,2 / Grade 3	0,534	71,9	81,1	79,1	74,8	0,767	76,6
<i>Б. Пациенты с АК (формула 2)</i>							
I-II стадии/здоровые люди	0,281	90,2	91,7	93,9	86,9	0,891	90,8
I-II стадии/гамартома	0,307	84,3	92,3	97,9	58,2	0,848	85,9
I-II стадии/III-IV стадии	0,483	82,5	86,3	82,5	86,3	0,839	84,6
T1-2 / T3-4	0,375	79,1	91,7	89,5	83,0	0,848	85,7
N0 / N1-3	0,407	73,3	89,1	86,8	77,3	0,816	81,3
M0 / M1	0,407	88,1	73,5	74,0	87,8	0,797	80,2
Grade 1,2 / Grade 3	0,521	77,3	87,2	85,0	80,4	0,825	82,4
<i>В. Пациенты с ПРЛ (формула 3)</i>							
I-II стадии/здоровые люди	0,287	88,6	91,7	91,2	89,2	0,896	90,1
I-II стадии/гамартома	0,321	82,9	92,3	96,7	66,7	0,837	85,4
I-II стадии/III – IV стадии	0,529	76,9	88,6	83,4	83,8	0,824	83,6
T1-2 / T3-4	0,392	75,9	90,6	88,0	80,6	0,822	83,6
N0 / N1-3	0,399	74,4	82,4	77,0	80,2	0,775	78,7
M0 / M1	0,403	69,2	74,3	66,7	76,5	0,718	72,1
Grade 1,2 / Grade 3	0,537	75,0	81,8	77,8	79,4	0,777	78,7

**Заключение.** В крови пациентов с НМРЛ увеличен уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-Л-МФИ и СРБ. Выраженность изменения нарастает с увеличением размера опухоли и степени дифференцировки клеток опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Созданная многофакторная модель, включающая уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-Л-МФИ и СРБ, повышает ценность определения каждого из этих показателей в отдель-

ности как для диагностики стадии НМРЛ, так и для диагностики выраженности дескрипторов опухоли при этом заболевании. Наибольшую диагностическую ценность она имеет при сравнении результатов определения у па-циентов с I-II стадиями НМРЛ и у здоровых людей – 84,4 % (чувствительность 83,9 %, специфичность 85,3 %, пороговое значение (ПЗ) – 0,293), а наименьшую (74,6 %) – у пациентов с M0 по сравнению с M1 (чувствительность 81,9 %, специфичность 68,4 %, ПЗ 0,421). Регрессионное логистическое уравнение, включающее комбинацию уровня в крови CYFRA 21-1, CXCL5, CXCR2-Л-МФИ и СРБ у пациентов с АК повышает диагностическую информа-

тивность определения стадий и выраженности дескрипторов опухоли по сравнению с использованием результатов определения каждого из этих показателей в отдельности. Наибольшую диагностическую ценность результат его определения имеет у пациентов с I-II стадиями АК для отличия их от здоровых людей (чувствительность 90,2 %, специфичность 91,7 %, ПЗ 0,281), а наименьшую (80,2 %) – у пациентов с M0 по сравнению с M1 (чувствительность 88,1 %, специфичность 73,5 %, ПЗ 0,407). Многофакторная модель, включа-

ющая уровень SCC, CXCL5; CXCR2-Л-MFI и СРБ в крови пациентов с I-II стадиями ПРЛ при сравнении их со здоровыми людьми составляет 90,1% (диагностические чувствительность 88,6 %, специфичность 91,7 %, ПЗ 0,287). Это превышает диагностическую чувствительность и специфичность использования для этих целей только уровня SCC на 20,0 % и 13,9 % соответственно, а при сравнении пациентов с I-II стадиями ПРЛ и пациентов с гаммартомой (ПЗ 0,321) – на 17,2 %, и 23,1 %, соответственно.

### Список цитированных источников

1. Артемова, Н.А. Заболеваемость раком легкого и смертность от него в Республике Беларусь / Н.А. Артемова, П.И. Моисеев, А.А. Евмененко // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 5–14.
2. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, T.B. Kratzer, A.N. Giaquinto [et al.] // CA: A Cancer J. for Clinicians. – 2025. – Vol. 75, № 1. – P. 10–45.
3. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients / B.-Y. Wang [et al.] // J. of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 43–52.
4. Jenkins, R. 2022 cancer statistics: Focus on lung cancer / R. Jenkins, J. Walker, U.B. Roy // Future Oncology. – 2023. – Vol. 5. – P. 1–11.
5. Nakamura, H. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer / H. Nakamura, T. Nishimura // Surgery Today. – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 1037–1059.
6. The Potential Role of MUC16 (CA125) Biomarker in Lung Cancer: A Magic Biomarker but with Adversity / H.M. Saad, G.F. Tourky, H.M. Al-Kuraishy // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 2985–3005.
7. Trulson, I. Prognostic value of blood-based protein biomarkers in non-small cell lung cancer: A critical review and 2008–2022 update / I. Trulson, S. Holdenrieder // Tumour Biology. – 2024. – Vol. 46, suppl. 1. – P. 111–161.

### DIAGNOSTIC INFORMATIVENESS OF DETERMINING BLOOD INDICATORS BEFORE TREATMENT IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Tahanovich A.D., Kauhanka M.M., Kolb A.V.

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

For the first time, proinflammatory proteins, which were previously determined only in tumor tissue, were analyzed in the blood of patients with NSCLC. Patterns of their concentration changes depending on tumor stages, histological subtypes, and descriptors were established. Optimal threshold values, sensitivity, and specificity of their determination were calculated for those indicators that were associated with tumor development. Multifactorial models have been created that significantly improve the diagnostic characteristics of individual indicators and will allow them to be used as an additional tool in making a diagnosis.

**Keywords:** non-small cell lung cancer (NSCLC); lung adenocarcinoma; squamous cell lung cancer; diagnostics; receptors; chemokine; tumor markers.