

УДК 616.24-006.6-091.8-07:547.995.15

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

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

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Резюме. Существует потребность в поиске биомаркеров, позволяющих предсказывать возврат болезни у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящем исследовании представлены результаты обоснования таких маркеров (регрессионных уравнений) для пациентов с I–IIIВ стадиями аденокарциномы легкого. На базе регрессионных уравнений для пациентов с I–IIIВ стадиями аденокарциномы легкого (АК) разработана номограмма, позволяющая оперативно оценивать риск возврата заболевания в первый год после лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; аденокарцинома легкого; прогноз; рецепторы; хемоинкомаркеры.

Стандартный протокол наблюдения за пациентами, перенесшими операцию по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), предусматривает визиты к врачу каждые три месяца в течение первых двух лет [1]. Согласно этому протоколу при отсутствии жалоб компьютерная томография выполняется через полгода и год после завершения лечения. Фактически это сроки, ориентированные на выявление случаев возврата болезни. Однако возврат болезни может произойти и раньше шести месяцев или в промежутке между шестью месяцами и годом после операции. Следовательно, существует потребность в поиске прогностических факторов, которые дополнили бы текущий мониторинг и позволили более своевременно обнаруживать или прогнозировать рецидив опухоли у каждого пациента после хирургического вмешательства.

Исследования показали, что концентрации фрагмента 19 цитокератина CYFRA 21-1 и ракового эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови важные онкомаркеры в диагностике и мониторинге рака легкого [2]. Несмотря на наличие противоречивых данных [3; 4], установлено, что оба эти показателя метаболизма опухоли играют значимую роль в прогнозировании общей выживаемости после хирургического лечения пациентов с ранними стадиями рака легкого [5]. Однако информация о прогностической ценности этих маркеров для безрецидивной выживаемости была ограничена.

Цель данной работы – установление взаимосвязи между динамикой изменений уровней этих маркеров в крови через три недели, три и шесть месяцев после завершения лечения пациентов с НМРЛ и риском возврата заболевания после проведенной терапии.

Материал и методы. Кровь для анализа у больных НМРЛ забиралась квалифицированными специалистами в РНПЦ ОиМР согласно утвержденным стандартным процедурам. В исследовании участвовали пациенты, поступившие в стационар РНПЦ ОиМР с января 2019 г. по декабрь 2024 г. с диагнозом «аденокарцинома» (АК) (208 случаев). Возрастной диапазон пациентов с АК от 42 до 78 лет.

Всем пациентам с АК на I–II стадиях заболевания сотрудники РНПЦ ОиМР проводили хирургическое удаление опухоли с полным иссечением (R0). Пациентам с АК или ПРЛ на IIIA, В стадиях помимо хирургического вмешательства назначался курс химиотерапии. Больным с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 осуществлялась хирургическая резекция опухоли (R0) с последующим назначением четырех циклов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), включающей комбинацию винорельбина (В) в дозировке 25–30 мг/м² и цисплатина (Ц) в дозировке 80 мг/м². Пациентам с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 предварительно проводили два цикла неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) с использованием комбинации В + Ц, затем выполняли хирургическое удаление опухоли (R0) с последующим назначением двух циклов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), также состоящей из комбинации В + Ц.

Исследование проводилось с безусловным соблюдением этических норм, что подтверждается наличием у всех участников подписанных форм информированного согласия. Это означает, что каждый пациент был подробно проинформирован о целях, методах и потенциальных рисках исследования, прежде чем дать добровольное согласие на участие. Процедуры

сбора и обработки биологического материала строго соответствовали «Правилам и нормам гуманного обращения с биологическими объектами исследований» и одобрены Комитетом по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол заседания Комитета № 2 от 04.10.2021 г.). Это гарантирует, что исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами и защищало права и благополучие участников. Сбор биоматериала, в данном случае образцов крови, был важной частью исследования. Образцы крови анализировались с использованием лабораторного оборудования для получения максимально точных и достоверных результатов. Для определения клеточного состава крови использовали гематологический анализатор Sysmex XE-5000, производимый компанией Sysmex Group в Японии. Этот прибор обеспечивает высокоточный подсчет различных типов клеток крови, таких как тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Параллельно с гематологическим анализом проводился биохимический анализ крови на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Этот анализ позволил определить концентрацию альбумина – важного белка плазмы крови, и С-реактивного белка (СРБ) – маркера воспаления в организме. Использование оригинальных наборов реагентов гарантировало высокую точность и надежность результатов. Данные использовались для расчета нескольких важных показателей, характеризующих степень системного воспаления в организме. Один из них – системный индекс воспалительного ответа (SII), рассчитываемый по формуле $Tr \times H/L$, где Tr – абсолютное количество тромбоцитов, H – абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов, а L – абсолютное количество лимфоцитов. Другим важным показателем является воспалительный прогностический индекс (PI), рассчитываемый как отношение $CRP \times H/L \times \text{альбумин}$, где CRP – концентрация С-реактивного белка, H – абсолютное количество нейтрофилов, альбумин – концентрация альбумина. Еще один рассчитываемый индекс – системный воспалительный индекс ответа (SIRI), вычисляемый по формуле $H \times M/L$, где M – абсолютное количество моноцитов. Эти показатели дают комплексное представление о состоянии воспалительного процесса в организме.

Помимо основных гематологических и биохимических показателей исследование включало определение уровней различных опухолевых маркеров в сыворотке крови. Концентрации CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19), SCC (антиген плоскоклеточной карциномы), РЭА (раковый эмбриональный антиген), NSE (нейронспецифическая енолаза) и ProGRP (пептид, высвобождающий прогастрин) определялись методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на высокочувствительном автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Канада). Использование фирменных наборов реагентов «Roche» гарантировало высокую специфичность и чувствительность анализа. Кроме того, в рамках исследования определялась концентрация хемокинов CXCL5, CXCL8 и изофермента пирuvatкиназы M2 (ПКМ2). Измерение этих показателей проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия). Все этапы исследования, от сбора образцов до анализа данных, проводились в строгом соответствии с установленными протоколами и с использованием современного высокотехнологичного оборудования, что обеспечило высокую точность и достоверность результатов.

Результаты. В данном исследовании изучалась эффективность моделей прогнозирования рецидива опухоли у пациентов с аденокарциномой легкого. Разработанные ранее модели, включающие в себя ряд специфических биомаркеров, использовались для оценки эффективности лечения, определяемой по наличию или отсутствию рецидива в течение первого года после завершения терапии [6; 7]. Ключевым моментом исследования стала динамика изменения нескольких биомаркеров: CYFRA 21-1, CXCR1-Гр-MFI (средняя интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах), CXCR2-Л-% (процент лейкоцитов, экспрессирующих CXCR2), а также результаты работы комбинированной модели, объединяющей все этих показатели. Пациенты с I–II стадиями АК, у которых рецидив отсутствовал, демонстрировали следующую динамику: уровень всех указанных биомаркеров снижался ниже определенного порогового значения уже через три недели после окончания лечения и, в дальнейшем, через три и шесть месяцев, значения этих показателей оставались стабильными, существенно не изменяясь (рис. 1).

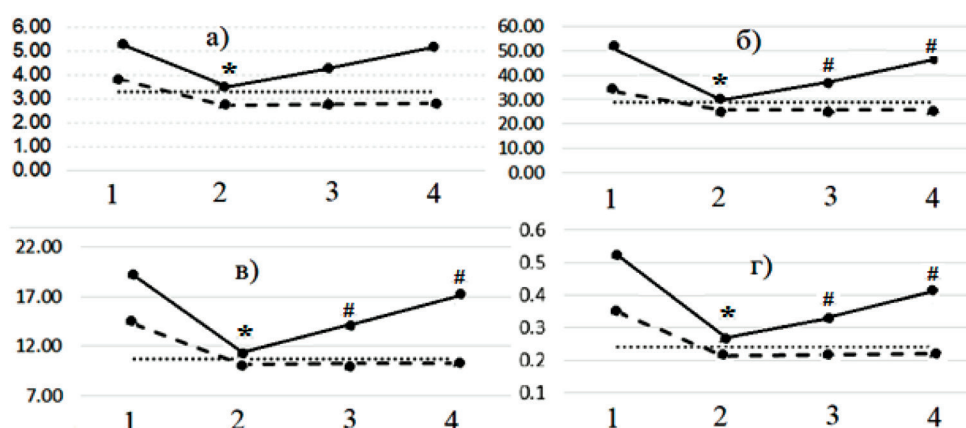


Рис. 1. Динамика уровня показателей у пациентов с I–II стадиями АК до и после оперативного лечения в зависимости от наличия/отсутствия рецидива: а) CYFRA 21-1, б) CXCR1-Gr-MFI, в) CXCR2-Л-%, г) многофакторная регрессионная модель (формула 6). Сплошная линия – рецидив; пунктирная линия – нет рецидива; линия из точек – граница нормы. 1 – до операции; 2 – через три недели после операции; 3 – через три месяца после операции; 4 – через шесть месяцев после операции. * – достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; # – достоверные отличия уровня показателей в крови спустя три и шесть месяцев после операции по сравнению с уровнем у этих же пациентов через три недели после операции

Это указывает на благоприятный прогноз и эффективность лечения в этой группе пациентов. Однако у пациентов с I–II стадиями АК и развившимся рецидивом наблюдалась совершенно иная картина. Начальное снижение медианных значений биомаркеров через три недели после операции хотя и имело место, все же оставалось выше установленного порогового уровня для CYFRA 21-1, CXCR1-Gr-MFI, CXCR2-Л-%. Многофакторная регрессионная модель демонстрировала значения выше порога. Это существенное различие в динамике биомаркеров позволяет говорить о возможности их использования для ранней диагностики рецидива.

Для более детального анализа в дальнейшем нами изучена разница в уровнях показателей в различные временные интервалы: 3 недели – 3 месяца; 3 месяца – 6 месяцев; и 3 недели – 6 месяцев после лечения. Именно анализ этих изменений позволил выделить наиболее информативные временные точки для прогнозирования рецидива. Вычисление разницы в уровнях отдельных биомаркеров с 3-й недели по 3-й месяц после операции показало, что чувствительность диагностики рецидива варьировалась от 69,2 (CXCR1-Gr-MFI) до 77,1 % (CYFRA 21-1). Специфичность колебалась от 62,9 (CXCR1-Gr-MFI) до 70,2 % (CXCR2 Л %). Обращает внимание значительное повышение эффективности прогнозирования при использовании комбинированной

модели. Расчет разницы результатов комбинированной модели с 3-й недели по 3-й месяц увеличил точность предсказания до 81,3 %. Более того, анализ разницы значений комбинированной модели с 3-й недели по 6-й месяц после лечения показал впечатляющий результат – 95,3 % точности прогнозирования. Это свидетельствует о высокой прогностической ценности комбинированной модели, особенно при более длительном наблюдении. Использование результатов измерения отобранных показателей в разные сроки после лечения пациентов с IIIA,B стадиями АК для расчета в созданной ранее прогностической многофакторной модели показало схожую с пациентами с I–II стадиями АК тенденцию изменений во времени и сравнительно высокую диагностическую эффективность в предсказании вероятности рецидива [6].

Для практической онкологии безусловное преимущество имел бы маркер, способный предсказывать развитие рецидива без учета стадий. Поэтому была сделана попытка создать комбинированную модель предсказания рецидива у пациентов с I–IIIB стадиями АК на основе результатов, полученных для пациентов с I–II стадиями и пациентов с IIIA,B стадиями по отдельности.

Для этого все пять показателей, которые вошли в разработанные ранее формулы [6; 7], были вовлечены в уравнение логистической регрессии (формула 1).

$$R1 = \frac{\exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}{1 + \exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}, \quad (1)$$

где $X1$ – концентрация CYFRA 21-1 (нг/мл); $X2$ – CXCR1-Л-%; $X3$ – CXCR1-Гр-MFI; $X4$ – CXCR2-Л-%; $X5$ – Э/М, $R1$ – результат регрессионного уравнения.

Диагностическая эффективность использования единого регрессионного уравнения (формула 1) у пациентов с IIIA,B стадиями АК составила 3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев от 74,4 до 94,3 % соответственно (табл. 1). В то же время модель, созданная для IIIA,B стадий АК, в такие же сроки забора крови демонстрирует диагностическую эффективность 77,4–96,2 %. Эти данные показывают, что единая регрессионная модель, независимо от стадий АК, имеет диагностическую эффективность, сопоставимую с эффективностью использования созданных уравнений отдельно, для ранних и поздних стадий АК. Причем высокая диагностическая ценность определения достигается в равной степени, за счет сравнительно высокой диагностической чувствительности и специфичности.

го показателя (индикатор $>0,83$, направленный вверх).

Для определения вероятности развития рецидива по данным измерения того же показателя в период 3–6 месяцев после лечения необходимо вычислить сумму баллов, исходя из второго пограничного значения разницы концентраций в указанный период (индикатор $>1,11$ на этой же шкале, направленный вниз). Третье (максимальное) пограничное значение CYFRA 21-1 ($>1,94$) на этой же шкале используется для вычисления суммы баллов для периода наблюдения 3 недели – 6 месяцев. Затем полученная сумма баллов по всем показателям проецируется на шкалу риска рецидива соответствующего временного периода наблюдения (3 последних внизу рисунка). Полученное значение, выраженное в доле от единицы, соответствует вероятности рецидива от 0 до 100 %.

Заключение. У пациентов с I–II стадиями АК разница в уровне CYFRA 21-1, CXCR1-Гр-MFI и CXCR2-Л-% в крови, измеренная

Таблица 1 – Диагностическая информативность разницы результатов регрессионного уравнения для предсказания вероятности рецидива у пациентов с I–IIIВ стадиями АК

Сроки взятия крови	ПЗ	Ч, %	С, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	AUC
3 недели и 3 месяца	0,063	77,1	78,0	60,0	88,9	0,746
3 и 6 месяцев	0,127	88,6	89,0	77,5	94,8	0,858
3 недели и 6 месяцев	0,190	97,1	92,7	85,0	98,7	0,897

На основе коэффициентов регрессионного уравнения (формула 1) построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность рецидива опухоли по разнице уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев (рис. 2). Для этого необходимо после результата измерения каждого из пяти показателей, например, через 3 недели и 3 месяца, вычислить разницу их уровня в один из трех временных интервалов (3 недели – 3 месяца, 3 – 6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев). Полученные значения надо сравнить с пограничными значениями для каждого индивидуального показателя: например в период 3 недели – 3 месяца для CYFRA 21-1 это первое число на соответствующей шкале данно-

через три недели и через шесть месяцев после проведенного лечения имеет связь с рецидивом опухоли. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию вышеназванных показателей крови и измеренных через три недели и через шесть месяцев после резекции опухоли, составляет 95,3 % (чувствительность – 94,7 %, специфичность – 95,6 %, ПЗ 0,141). У пациентов с I–II стадиями ПРЛ разница в уровне SCC, CXCR2-Л-% и CD44v6-M-% в крови, измеренная через три недели и шесть месяцев после лечения имеет связь с рецидивом опухоли. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного

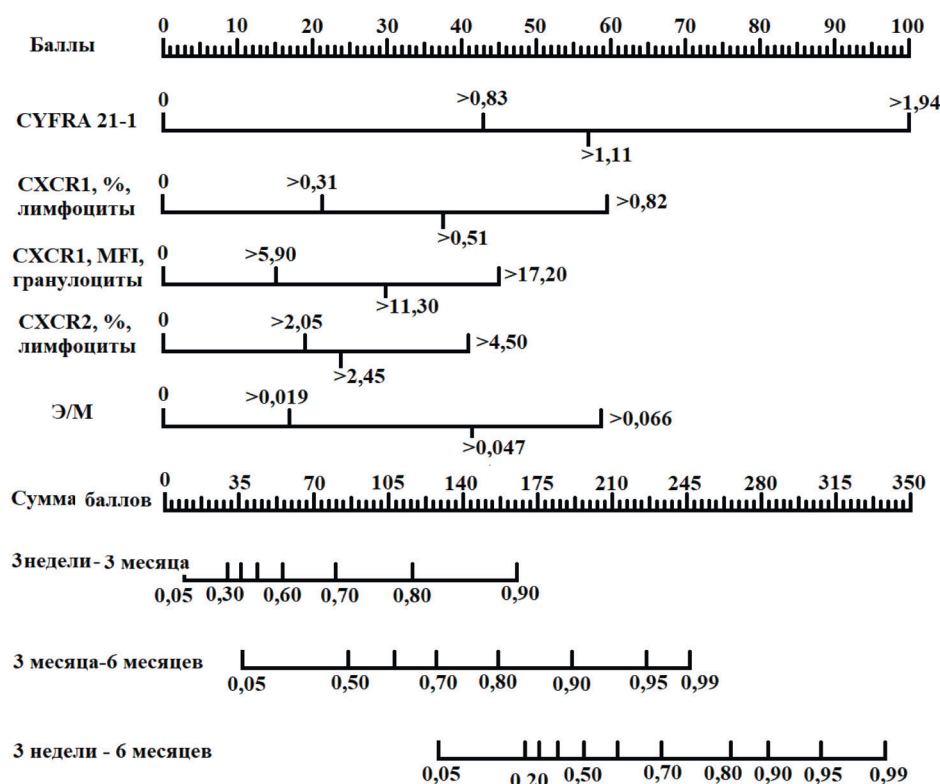


Рис. 2. Номограмма для определения вероятности рецидива у пациентов с I-IIIА,В стадиями АК

уравнения, включающего комбинацию выше-названных показателей крови и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 96,5 % (чувствительность – 100,0 %, специфичность – 95,6 %, ПЗ 0,195). У пациентов с IIIА,В стадиями АК разница в уровне CYFRA 21-1, CXCR1-Л-% и отношения концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов в крови, измеренная через три недели и шесть

месяцев после проведенного лечения имеет связь с рецидивом опухоли. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию выше-названных показателей крови и измеренных через три недели и шесть месяцев после резекции опухоли, составляет 96,2 % (чувствительность – 93,8 %, специфичность – 97,3 %, ПЗ 0,178).

Список цитированных источников

1. Клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.07.2018 № 60 // Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://oncopatient.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p_1539378000.pdf?ysclid=m3izuz7956174193665 (дата обращения: 12.05.2025).
2. 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, Y. Cui, H. Li [et al.] // Indian J. of Cancer. – 2015. – Vol. 52, Suppl 3. – P. 158–163.
3. The prognostic values of CA125, CA19.9, NSE, AND SCC for stage I NSCLC are limited / S. Ma, L. Shen, N. Qian, K. Chen // Cancer Biomarker. – 2011–2012. – Vol. 10, № 3–4. P. 155–162.
4. Evaluation of Tissue Polypeptide Specific Antigen, CYFRA 21-1, and Carcinoembryonic Antigen in Nonsmall Cell Lung Carcinoma: Does the Combined Use of Cytokeratin Markers Give Any Additional Information? / B. Nisman, J. Lafair, N. Heching [et al.] // Cancer. – 1998. – Vol. 82, № 10. – P. 1850–1859.
5. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer / T. Hanagiri, M. Sugaya, M. Takenaka [et al.] // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 74, № 1. – P. 112–117.

6. Дооперационные биомаркеры в крови пациентов с III стадией аденокарциномы легкого для прогнозирования безрецидивной выживаемости после хирургического лечения / А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко, Д.И. Мурашко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 11. – С. 640–646.

7. Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого после хирургического лечения / А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко, Д.И. Мурашко [и др.] // Здоровоохранение. – 2022. – № 11. – С. 44–50.

CONTROL OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

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

Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Belarus

Summary. There is a need to search for biomarkers that can predict the recurrence of the disease in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). This study presents the results of substantiating such markers (regression equations) for patients with stages I-IIIB NSCLC. Based on the created regression equations for patients with stages I-IIIB of lung adenocarcinoma (AC) and squamous cell lung cancer (SCL), nomograms were developed that allow promptly assessing the risk of tumor recurrence in the first year after treatment.

Key words: non-small cell lung cancer; lung adenocarcinoma; squamous cell lung cancer; prognosis; receptors; chemokine; tumor markers.