

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-006.6:577.121

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-112-125>

Поступила в редакцию 10.03.2022

Received 10.03.2022

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

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, а/э Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь

ЗНАЧИМОСТЬ ФРАГМЕНТА ЦИТОКЕРАТИНА-19 И РЕЦЕПТОРОВ CXCR1, CXCR2 В КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С III СТАДИЕЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Аннотация. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) в III стадии представляет собой неоднородную группу опухолей. Прогноз для пациентов с III стадией НМКРЛ остается плохим, а 5-летняя выживаемость составляет не более 20 %. Поэтому актуальной является необходимость разработки прогностических показателей, которые позволили бы предсказывать прогрессирование опухолевого процесса, чтобы оптимизировать стратегию и тактику лечения пациентов.

Целью исследования являлось выяснение и обоснование возможности использования лабораторных показателей, характеризующих уровень белков крови – участников канцерогенеза, в прогнозе прогрессирования НМКРЛ у пациентов с III стадией этого заболевания.

У 1187 пациентов с впервые диагностированным НМКРЛ III стадии проанализирована длительность безрецидивного периода после проведенного лечения по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил 63 ± 23 года. У 89 пациентов (возраст $58 \pm 23,5$ года) измерялись концентрации CYFRA 21-1, SCC, TPA электрохемилуминесцентным методом; M2 пируваткиназы, хемокинов CXCL5, CXCL8 – иммуноферментным методом; рецепторов CXCR1 и CXCR2 – методом проточной цитометрии.

С помощью многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса обнаружена тесная связь уровня CYFRA 21-1 и доли лимфоцитов, содержащих CXCR1, с длительностью безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения. По итогам одногодичного наблюдения и графического анализа Каплана–Майера определены группы низкого (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) и высокого (T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0) риска прогрессирования опухоли. У пациентов с высоким риском по сравнению с пациентами с низким риском больше был уровень CYFRA 21-1, относительное содержание рецептора CXCR1 в лимфоцитах и рецептора CXCR2 в моноцитах ($p < 0,05$). С использованием этих показателей по результатам логистического регрессионного анализа построено уравнение, с помощью которого можно прогнозировать риск рецидива опухоли. Пороговое значение уравнения – 0,519. Чувствительность модели построения прогноза – 80,9 %, специфичность – 83,3 %, прогностическая ценность положительного результата – 84,4 %, отрицательного результата – 79,6 %.

Итоги проведенного исследования дают основание рекомендовать измерение у пациентов с III стадией НМКРЛ комплекса лабораторных показателей крови, включающего уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1 и CXCR2, с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, III стадия, прогрессирование, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, выживаемость до прогрессирования

Для цитирования: Значимость фрагмента цитокератина-19 и рецепторов CXCR1, CXCR2 в крови для прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 112–125. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-112-125>

Anatoli D. Tahanovich¹, Nikolai N. Kauhanka¹, Violetta I. Prokhorova², Alexander V. Kolb¹, Oksana V. Got'ko²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

SIGNIFICANCE OF THE CYTOKERATIN-19 FRAGMENT AND CXCR1, CXCR2 RECEPTORS IN THE BLOOD FOR PREDICTION OF THE RELAPSE-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract. Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogeneous group of tumors. The prognosis for patients with stage III NSCLC remains poor, and the 5-year survival rate is not more than 20 %. Therefore, an actual problem is to develop prognostic indicators that would allow predicting the progression of the tumor process in patients in order to correctly build strategy and tactics for their treatment.

The objective of the study was to clarify and substantiate the possibility of using laboratory parameters characterizing the level of blood proteins – participants in carcinogenesis in predicting the NSCLC progression in patients with stage III disease.

In 1187 patients who were first diagnosed with stage III NSCLC, the duration of the relapse-free period after treatment was analyzed using the observation results for one year. The mean age of patients was 63 ± 23 years. In 89 patients (58 ± 23.5 years), the concentration of CYFRA 21-1, SCC, TPA were determined by electrochemiluminescent method; pyruvate kinase M2, CXCL5, CXCL8 chemokines – by enzyme immunoassay; CXCR1 and CXCR2 receptors – by flow cytometry.

A proportional hazards model was used to identify potentially informative indicators for predicting the duration of the relapse-free period in patients with stage III NSCLC: the levels of lymphocytes containing CXCR1 and CYFRA 21-1. Based on the one-year observation results and the graphical analysis of Kaplan-Meier, groups of low (T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0) and high (T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0) risk of tumor progression were identified. High-risk patients had a higher level of CYFRA 21-1, a relative content of the receptor CXCR1 in lymphocytes, and a relative content of the receptor CXCR2 in monocytes compared to low-risk patients ($p < 0.05$). With their participation, based on the results of logistic regression analysis, an equation was constructed, the calculation of which makes it possible to predict the risk of tumor recurrence. The threshold value of the equation is 0.519. The sensitivity of the prediction model was 80.9 %, the specificity was 83.3 %, and the prediction value of a positive result was 84.4 % and that of a negative result – 79.6 %.

The study results give grounds to recommend a set of laboratory parameters in the blood of stage III NSCLC patients, including the CYFRA 21-1 level and the receptors CXCR1 and CXCR2, in order to assess their tumor progression risk.

Keywords: non-small cell lung cancer, stage III, progression, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, relapse-free survival

For citation: Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Prokhorova V. I., Kolb A. V., Got'ko O. V. Significance of the cytokeratin-19 fragment and CXCR1, CXCR2 receptors in the blood for prediction of the relapse-free survival of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 112–125 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-112-125>

Введение. Рак легкого является ведущей причиной смертности вследствие злокачественных новообразований [1]. В структуре заболеваемости раком легкого немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) составляет 80 %. При этом около 30 % всех случаев НМКРЛ приходится на пациентов с III стадией [2, 3]. НМКРЛ в III стадии – это неоднородная группа опухолей, различающаяся как своим размером (T1–T4) и наличием инвазии в окружающие структуры средостения, так и характером поражения медиастинальных лимфоузлов (N0–N3). При III стадии НМКРЛ отсутствуют отдаленные метастазы (M0). Практически у всех пациентов с III стадией заболевания, за исключением стадии IIIС (N3), проводится хирургическое лечение. Другие комбинации размера опухоли и метастазирования включают помимо оперативного лечения проведение неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, причем последняя может сочетаться с радиотерапией [4].

Разные схемы лечения продиктованы необходимостью их быть адекватными состоянию пациента и направлены на предотвращение прогрессирования заболевания. Несмотря на это, прогноз для пациентов с III стадией НМКРЛ остается плохим. Медиана выживаемости составляет 20 мес., а 5-летняя выживаемость – не более 20 % [5, 6].

Одним из подходов к оптимизации и, соответственно, к повышению эффективности проводимого лечения является возможность различать среди пациентов с III стадией лиц с высоким или низким риском прогрессирования. Попытке создать такие предикторы посвящен ряд исследований. Результаты измерения поглощения тканью опухоли ^{18}F -фтордезоксиглюкозы с помощью позитронно-эмиссионной томографии, оценки объема опухоли и ее чувствительности (на основании клинической симптоматики) к химио- и радиотерапии [7–10] не принесли желаемого результата, как полагают, из-за большой гетерогенности опухолей при III стадии НМКРЛ. Ведущим критерием выживаемости или вероятности прогрессирования заболевания у пациента остается стадия.

В процессе трансформации многие клетки эпителиального или мезенхимального происхождения начинают экспрессировать рецепторы хемокинов, и, таким образом, используют хемокины для миграции и выживания в сайтах, удаленных от первичной опухоли. В частности, хемокин CXCL8 оказывает свое действие посредством передачи сигналов через два G-протеиновых рецептора – CXCR1 и CXCR2. Активация сигнального пути посредством CXCL8-CXCR1/2 усиливает прогрессирование опухоли, так как способствует пролиферации, ангиогенезу, миграции, инвазии, выживанию клеток и вовлечению их в органоспецифическое метастазирование, в том числе при раке легкого [11, 12].

Еще одним хемокином, связывающимся с рецептором CXCR2, является CXCL5. Он служит аттрактантом для гранулоцитов. Установлено, что ось CXCL5/CXCR2 важна для развития многих раковых заболеваний человека. Концентрация белка CXCL5 в сыворотке крови была значительно увеличена при НМКРЛ по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Экспрессия CXCL5 коррелировала с размером опухоли и стадией НМКРЛ, метастазами в лимфоузлы и ухудшением выживаемости пациентов [13].

Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение уровня этих белков в крови пациентов с НМКРЛ. Установлена их связь с дескрипторами опухоли, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [14].

Целью исследования являлось определение возможности использования уровня биомаркеров – участников канцерогенеза в прогнозе прогрессирования немелкоклеточного рака легкого у пациентов с III стадией этого заболевания.

Материалы и методы исследования. Для обоснования групп риска прогрессирования опухоли у пациентов с III стадией НМКРЛ вначале было предпринято ретроспективное исследование, в котором использовалась информация из базы данных Белорусского канцер-регистра. У 1187 пациентов (табл. 1), у которых в период с 01.01.2015 по 31.12.2019 г. впервые был диагностирован НМКРЛ III стадии, проанализирована длительность безрецидивного периода после проведенного лечения по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил 63 ± 23 года.

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов с III стадией НМКРЛ в соответствии с параметрами и степенью дифференцировки опухоли (по данным ретроспективного исследования)

Table 1. Distribution of stage III NSCLC patients according to the parameters and the tumor differentiation degree (according to a retrospective study)

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

Исследование уровня специфических маркеров, хемокинов и их рецепторов проводили у 89 пациентов (исследуемая группа, табл. 2), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период с 01.01.2020 по 31.12.2021 г., у которых впервые диагностирован НМКРЛ III стадии. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 23,5$ года.

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».

Забор крови из локтевой вены осуществляли натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Концентрации антигена CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19), биомаркера плоскоклеточного рака SCC (подфракция ингибитора сериновой протеазы TA-4) и биомаркера TPA (тканевого полипептидного антигена) в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции; концентрации хемокинов CXCL5, CXCL8, изофермента пируваткиназы TuM2 PK и гиалуриновой кислоты

Т а б л и ц а 2. Распределение пациентов исследуемой группы в соответствии с параметрами и степенью дифференцировки опухоли

Table 2. Distribution of patients in the study group according to the parameters and the tumor differentiation degree

TNM	Кол-во пациентов			Степень дифференцировки (Grade)		
	Всего	Мужчины	Женщины	1	2	3
T1N2M0	7	5	2	3	3	1
T2N2M0	9	6	3	3	5	1
T3N1M0	10	7	3	2	4	4
T4N0M0	8	6	2	2	4	2
T4N1M0	7	4	3	2	3	2
T1N3M0	8	4	4	4	3	1
T2N3M0	10	7	3	3	4	3
T3N2M0	8	5	3	2	5	1
T4N2M0	7	5	2	2	3	2
T3N3M0	8	5	3	2	4	2
T4N3M0	7	5	2	3	3	1

в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ – с помощью ИФА-наборов FineTest (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия), оптическую плотность ИФА-наборов – при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия).

Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта, и смесь растворов соответствующих антител (по 5 мкл), содержащих флуоресцентные метки: CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Степень влияния исходных факторов на выживаемость оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Для выяснения зависимости длительности безрецидивного периода от времени наблюдения строили графики Каплана–Майера. Для сравнения групп с различным риском прогрессирования НМКРЛ использовали Log-Rank тест и χ^2 (хи-квадрат).

Построение диагностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной стандартизованного коэффициента регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ($-2LL$). Согласованность полученной модели (регрессионного уравнения) проверяли, используя тест Хосмера–Лемешева.

Интегральную диагностическую информативность лабораторных тестов оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и диагностической эффективности теста. Для этого использовали расчетные значения истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностического теста. Расчет производили по общепринятым формулам. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов.

При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

Результаты исследования. В исследование были вовлечены белки крови – участники воспалительного ответа на развивающуюся опухоль в легком. Вначале выясняли значимость их уровня в плазме и клетках крови для длительности безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения. Для этого использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты однофакторного анализа демонстрируют значимость уровня четырех показателей: лимфоцитов крови, снабженных CXCR1; моноцитов крови, содержащих CXCR2; SCC и CYFRA 21-1 (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Прогностическая ценность показателей на основе одновариантной модели пропорциональных рисков Кокса

Table 3. Prediction value of indicators based on the one-variant Cox proportional hazards model

Показатель	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
CXCR1:			
гранулоциты:			
%	0,9915	0,8847–1,1112	0,883
MFI	1,0235	0,9986–1,0490	0,064
лимфоциты:			
%	1,0998	1,0016–1,1981	0,007
MFI	0,8922	0,7897–1,0032	0,327
моноциты:			
%	1,0137	0,9926–1,0249	0,315
MFI	0,9592	0,9251–1,005	0,117
CXCR2:			
гранулоциты:			
%	1,0516	0,9859–1,1217	0,126
MFI	1,0086	0,9942–1,0232	0,242
лимфоциты:			
%	1,0131	0,9697–1,0583	0,561
MFI	1,0427	0,9383–1,1586	0,437
моноциты:			
%	1,0126	1,0011–1,0242	0,031
MFI	0,9707	0,9500–1,0018	0,097
CXCL5, пг/мл	1,0001	0,9997–1,0004	0,677
CXCL8, пг/мл	0,9995	0,9975–1,0016	0,647
SCC, нг/мл	1,0884	1,0023–1,1819	0,044
TPA, пг/мл	0,9994	0,9985–1,0004	0,253
TuM2-ПК, пг/мл	1,0001	1,0000–1,0002	0,125
CYFRA 21-1, нг/мл	1,0624	1,0104–1,1171	0,018

Пр и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 4: ОР – отношение рисков; 95 % ДИ – 95 %-ный доверительный интервал; *p* – показатель уровня статистической значимости.

Значения этих параметров были использованы в многофакторном анализе, который показывает статистическую достоверность значимости доли лимфоцитов, содержащих CXCR1, в общей популяции лимфоцитов и CYFRA 21-1 для выживаемости пациентов (табл. 4). Таким образом, использование модели Кокса позволило определить потенциально информативные показатели для прогнозирования длительности безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ. В дальнейшем предстояло оценить их прогностическую ценность.

Т а б л и ц а 4. Прогностическая ценность показателей на основе многовариантной модели пропорциональных рисков Кокса

Table 4. Prediction value of indicators based on the multivariate Cox proportional hazards model

Показатель	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
CXCR1 (лимфоциты), %	1,0613	1,0033–1,1307	0,047
CXCR2 (моноциты), %	1,0116	0,9998–1,0221	0,061
SCC, нг/мл	1,0441	0,9812–1,0823	0,099
CYFRA 21-1, нг/мл	1,0616	1,0008–1,1261	0,0370

Общепринятыми критериями диагностической и прогностической ценности того или иного маркера являются пороговое значение, диагностические чувствительность, специфичность, эффективность и др. [15]. Для их определения вначале необходимо было провести ретроспективное исследование, чтобы выделить группы риска прогрессирования опухоли у пациентов с III стадией НМКРЛ. С этой целью в расчет принимались только те факторы, которые связаны с развитием опухоли и в первую очередь оказывают влияние на ее прогрессирование. Считается, что к ним относятся размер опухоли, распространенность регионарных метастазов и степень дифференцировки клеток опухоли (Grade) [12]. Мы проанализировали вышеназванные факторы, сопоставив их с результатами одногодичного наблюдения после проведенного лечения до наступления рецидива заболевания.

Результаты графического анализа Каплана–Майера демонстрируют зависимость безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ от размера опухоли Т (рис. 1). Как и ожидалось, длительность безрецидивной выживаемости при III стадии НМКРЛ была значительно ниже у пациентов с наибольшим размером опухоли – Т4 (более 7 см) (рис. 1). Меньшему размеру (Т1–Т3) соответствовала более низкая способность к прогрессированию заболевания.

Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от наличия регионарных метастазов также отличалась (рис. 1). Причем у пациентов с N0–N2 она практически одинаковая, в то время как у пациентов с метастазами в контрлатеральных лимфоузлах (N3) она была значительно ниже.

Среди пациентов с III стадией НМКРЛ различают тех, у которых имеются IIIА, IIIВ и IIIС стадии. Каждый из этих подтипов включает несколько сочетаний дескрипторов, различающихся размером опухоли и степенью распространенности регионарных метастазов (табл. 5). Согласно графику Каплана–Майера, начиная с 6 мес. и до 1 года после оперативного лечения четко прослеживаются три типа прогрессирования заболевания: низкий для IIIА стадии, средний для IIIВ

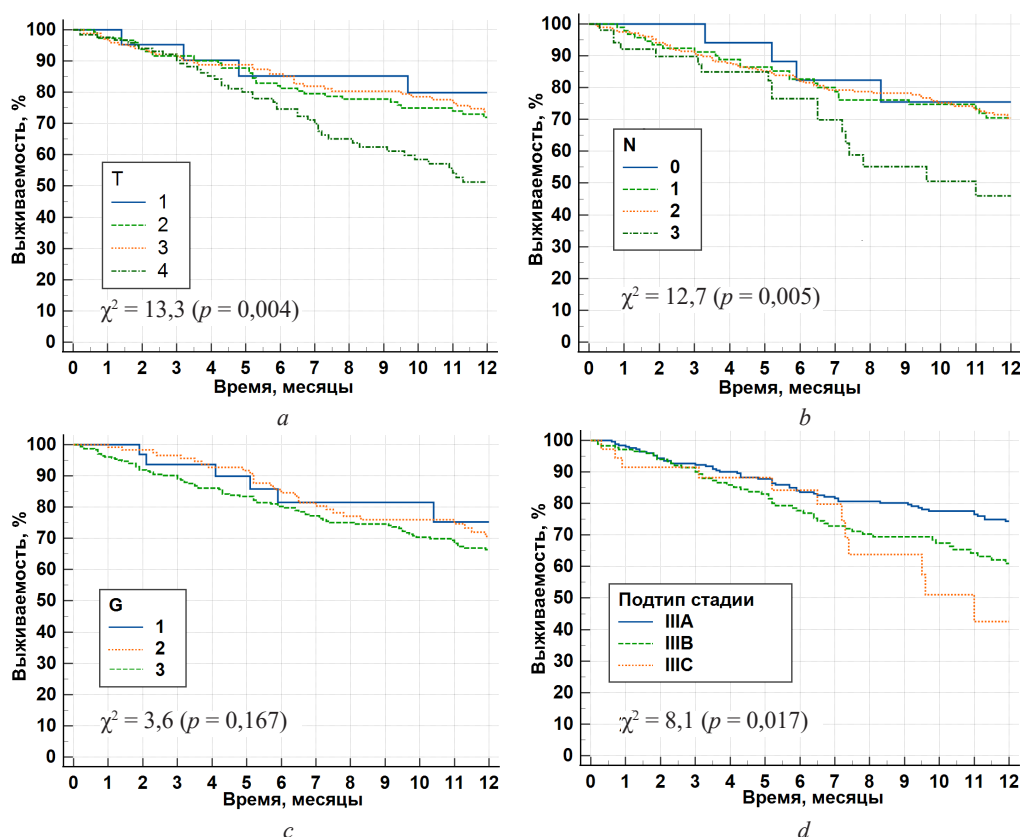


Рис. 1. Одногодичная безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от характеристик опухоли

Fig. 1. One-year relapse-free survival of stage III NSCLC patients depending on tumor characteristics

Т а б л и ц а 5. Деление III стадии НМКРЛ на подтипы в зависимости от размера опухоли Т и распространенности регионарных метастазов N

T a b l e 5. Division of stage III NSCLC into subtypes depending on a tumor size T and the prevalence of regional metastases N

Подтип	Комбинация T и N
IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0
IIIB	T1N3M0, T2N3M0, T3N2M0, T4N2M0
IIIC	T3N3M0, T4N3M0

стадии и высокий для IIIC стадии (рис. 1). Разница между ними существенна и статистически достоверна, о чем свидетельствуют результаты χ^2 при проведении Log-Rank теста (8,1; $p < 0,017$).

По результатам одногодичного наблюдения различной степени дифференцировки клеток опухоли (G1–G3) у пациентов с III стадией заболевания соответствовала приблизительно одинаковая безрецидивная выживаемость (см. рис. 1). Отсутствие значительного влияния степени дифференцировки клеток опухоли на развитие прогрессирования подтверждается и критерием χ^2 (3,6), значение которого, характеризующее различия в выживаемости пациентов, было статистически недостоверным ($p = 0,167$).

Grade характеризует степень злокачественности опухоли. Чем менее она дифференцирована, тем более злокачественна. Понятие злокачественности, как известно, включает рост опухоли и ее способность к метастазированию. Поэтому логично было предполагать отличающуюся безрецидивную выживаемость пациентов с опухолью легкого и разным Grade. Действительно, обследование 531 пациента с НМКРЛ, проведенное в Японии, показало, что степень дифференцировки опухолевых клеток может служить в качестве критерия оценки риска рецидива заболевания после хирургического лечения, но преимущественно на I–II стадиях [16]. В проведенном нами ранее исследовании также наблюдалась разница в безрецидивной выживаемости пациентов с I–II стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого [17]. Особенностью III стадии является то обстоятельство, что заболевание уже имеет выраженный характер. Можно допустить, что на этом этапе Grade утрачивает влияние на вероятность рецидива. Поэтому мы не наблюдали существенной разницы в безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от дифференцированности клеток опухоли.

У пациентов с T4N1M0 (IIIA стадия НМКРЛ) безрецидивная выживаемость после проведенного лечения меньше, чем у пациентов с другими вариантами T и N стадии IIIA (табл. 3, рис. 2). А у пациентов с T3N2M0 (IIIB стадия) рецидив заболевания развивается медленнее, чем при других TN-комбинациях этой же стадии. Согласно построенному графику Каплана–Майера (рис. 2), безрецидивная выживаемость пациентов через год после проведенного лечения делится на две группы. Одна характеризуется сравнительно высокой выживаемостью и включает пациентов с T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0; другая – более коротким безрецидивным периодом и включает пациентов с T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0. Разница в выживаемости пациентов этих групп весьма значительна, если судить по результатам Log-Rank теста (рис. 2).

Полученные данные послужили основанием для объединения пациентов с вышеперечисленными характеристиками в группы медленного и быстрого прогрессирования заболевания после проведенного лечения. Результаты построения графика Каплана–Майера (рис. 3) в объединенных группах демонстрируют различие, которое превышает приведенные выше показатели выживаемости в зависимости только от размера опухоли T, наличия регионарных метастазов N, степени дифференцировки G или клинического подтипа стадии (A–C). Оно проявляется даже в начальный период наблюдения, но особенно отчетливо прослеживается через 3 мес., все время нарастая. Величина χ^2 , характеризующая различия кривых безрецидивной выживаемости для этих групп пациентов с III стадией НМКРЛ, самая большая – 22,2 ($p < 0,0001$).

Безрецидивную выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ по результатам ретроспективного исследования сопоставили с результатами лабораторного исследования. Уровень трех

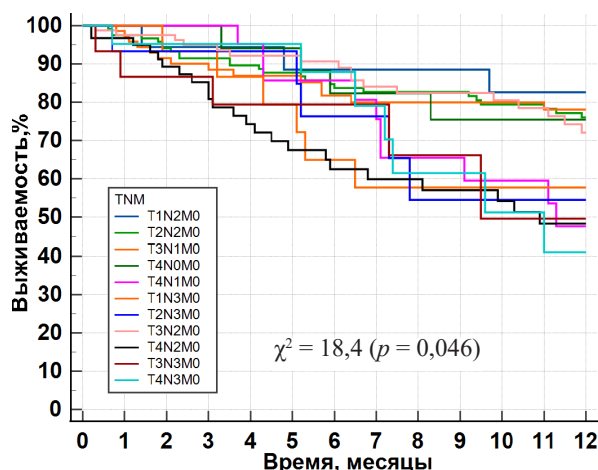


Рис. 2. Выживаемость до прогрессирования пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от размера опухоли и наличия регионарных метастазов

Fig. 2. Survival to progression of stage III NSCLC patients depending on tumor sizes and the presence of regional metastases

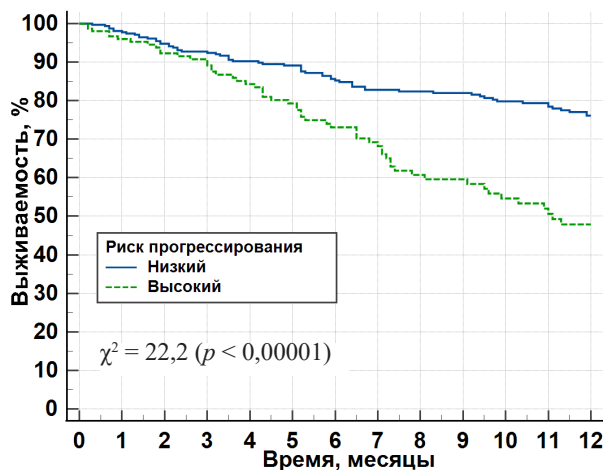


Рис. 3. Выживаемость до прогрессирования пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от групп риска, сформированных на основе размера опухоли T и наличия регионарных метастазов N

Fig. 3. Survival to progression of stage III NSCLC patients depending on the risk groups based on a tumor size T and the presence of regional metastases N

из них демонстрирует существенную разницу между группами высокого и низкого риска прогрессирования заболевания (табл. 6). Статистически достоверно более высокими у пациентов с НМКРЛ и высокой вероятностью рецидива по сравнению с пациентами, у которых вероятность рецидива низкая, были уровень CYFRA 21-1, относительное количество лимфоцитов с CXCR1 и моноцитов с CXCR2. Первые два демонстрируют, согласно одно- и многофакторной модели Кокса, существенную связь с безрецидивной выживаемостью пациентов. Значимость для безрецидивной выживаемости в однофакторной модели Кокса показывает и третий показатель, характеризующий долю моноцитов крови, в составе которых имеется CXCR2. Поэтому все три были вовлечены в построение модели определения риска опухолевой прогрессии методом логистической регрессии. В результате составлено регрессионное уравнение для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с III стадией НМКРЛ, которое учитывает указанные параметры крови:

$$Y = \frac{\exp(-4,506 + 0,135X1 + 1,259X2 + 0,178X3)}{1 + \exp(-4,506 + 0,135X1 + 1,259X2 + 0,178X3)},$$

где X1 – концентрация антигена Cyfra 21-1 в сыворотке крови, нг/мл; X2 – относительное количество рецептора CXCR1 в лимфоцитах, %; X3 – относительное количество рецептора CXCR2 в моноцитах, %; числа перед X1–X3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; $-4,506$ – константа логистического уравнения.

Анализ качества созданной модели показывает, что все отобранные показатели вносят существенный вклад в логистическое уравнение. Это следует из того, что их включение в уравнение приводит к значительному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ($\Delta = 46,5, p < 0,05$) и соответствует хорошему качеству предложенной модели. Об этом же свидетельствует рассчитанный критерий согласия Хосмера–Лемешева, равный 16,3 ($p = 0,357$). Уровень статистической значимости – $p > 0,05$, что подтверждает согласованность данных регрессионного уравнения при отнесении пациентов к низкому или высокому риску прогрессирования опухоли при НМКРЛ.

О надежности регрессионного уравнения, которое использует комбинацию из значений вышеуказанных трех маркеров для прогнозирования риска опухолевой прогрессии, свидетельствуют и результаты ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (рис. 4), согласно экспертной шкале

Т а б л и ц а 6. Уровни рецепторов, лигандов, опухолевых биомаркеров и клеток крови у пациентов с низким и высоким риском прогрессирования опухоли

Table 6. Levels of receptors, ligands, tumor biomarkers, and blood cells in patients with low and high risk of tumor progression

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	<i>p</i>
CXCR1:			
гранулоциты:			
%	96,15 [91,6; 97,6]	95,8 [93,1; 98,4]	0,452
MFI	33,1 [26,8; 52,0]	34,6 [30,65; 53,0]	0,648
лимфоциты:			
%	1,3 [0,7; 1,8]	3,55 [3,25; 4,4]	0,001
MFI	13,6 [3,4; 14,7]	13,7 [3,7; 14,8]	0,821
моноциты:			
%	2,6 [0,5; 25,4]	2,7 [0,8; 27,2]	0,898
MFI	27,9 [3,3; 35,6]	33,8 [4,8; 36,1]	0,370
CXCR2:			
гранулоциты:			
%	92,5 [68,9; 96,6]	92,5 [73,8; 95,0]	0,611
MFI	80,6 [65,8; 90,1]	83,9 [64,15; 90,8]	0,552
лимфоциты:			
%	17,3 [10,4; 24,0]	17,2 [13, 5; 23,4]	0,844
MFI	12,9 [11,7; 15,2]	13,3 [11,5; 15,0]	0,785
моноциты:			
%	1,25 [0,50; 2,80]	3,20 [2,35; 3,90]	0,003
MFI	64,6 [21,4; 76,1]	65,35 [18,25; 78,55]	0,935
CD44v6:			
гранулоциты:			
%	2,50 [1,18; 4,93]	2,70 [1,73; 4,78]	0,099
MFI	2,7 [2,4; 3,9]	2,6 [1,95; 7,2]	0,721
лимфоциты:			
%	0,7 [0,20; 1,40]	1,20 [0,50; 2,10]	0,063
MFI	3,1 [1,9; 5,15]	3,5 [1,9; 4,15]	0,255
моноциты:			
%	1,4 [0,2; 2,925]	1,2 [0,125; 2,85]	0,555
MFI	5,4 [3,225; 18,8]	5,3 [2,825; 10,05]	0,506
CXCL5, пг/мл	1076,6 [642,2; 1576,1]	1254,35 [753,85; 1937,35]	0,368
CXCL8, пг/мл	129,8 [80,3; 228,6]	134,82 [92,4; 230,0]	0,764
Гиалуроновая кислота, нг/мл	24,8 [18,5; 33,475]	24,4 [20,4; 30,5]	0,723
HIF-1a, пг/мл	3,10 [2,27; 3,73]	3,02 [2,22; 4,25]	0,959
SCC, нг/мл	1,91 [1,218; 3,148]	2,36 [1,41; 3,30]	0,170
TPA, пг/мл	907,70 [748,65; 1183,52]	968,04 [520,825; 1133,26]	0,748
TuM2-ПК, пг/мл	1906,45 [1610,95; 2344,95]	2193,03 [1684,30; 3137,30]	0,297
CYFRA 21-1, нг/мл	3,54 [2,50; 5,70]	6,98 [5,18; 13,89]	0,001

AUC, соответствует «очень хорошему» качеству прогностической модели (0,847). Оптимальное пороговое значение для разделения групп низкого и высокого риска развития опухолевой прогрессии составляет 0,519 (табл. 7, рис. 4). То есть, если значение $Y > 0,519$, то в 84,4 % случаев у пациента действительно будет высокий риск рецидива опухоли, в то время как при значении $Y \leq 0,519$ у 79,6 % пациентов будет правильно составлен прогноз низкого риска прогрессирования опухоли.

Диагностическая эффективность прогноза низкого или высокого риска развития рецидива опухоли в случае использования результатов логистического уравнения значительно выросла – до 82,0 % (чувствительность – 80,9 %, специфичность – 83,3 %). Как видно, все эти показатели оказались гораздо выше, чем при использовании каждого из них в отдельности с аналогичной прогностической целью (табл. 7).

Таблица 7. Диагностическая значимость индивидуального и комбинированного определения уровня параметров в крови пациентов с низким и высоким риском опухолевой прогрессии после проведенного лечения

Table 7. Diagnosis significance of individual and combined determination of the parameter level in the blood of patients with low and high risk of tumor progression after treatment

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л ($\times 10^{-6}$)	>4,83	78,7	64,3	71,2	73,0	0,785	71,9
CXCR1 (лимфоциты), %	>2,12	74,5	71,4	74,5	71,4	0,801	73,0
CXCR2 (моноциты), %	>2,0	68,1	73,8	74,4	67,4	0,763	70,8
Комбинация (Y)	>0,519	80,9	83,3	84,4	79,6	0,847	82,0

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

Работоспособность предложенной регрессионной модели на основе полученного порогового значения $Y = 0,519$ демонстрирует график Каплана–Майера выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ до прогрессирования (рис. 5). Распределение безрецидивной выживаемости на относительно высокую и низкую, по данным однолетнего наблюдения, соответствует результатам ретроспективного исследования (см. рис. 3). Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии составляет 76 % (ретроспективное исследование) и 79 % при использовании отобранных параметров крови в регрессионном уравнении. Для пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии выживаемость к концу первого года после проведенного лечения составляет 48 и 50 % соответственно. Обращает внимание еще одно обстоятельство. Отчетливая разница между графиками высокой и низкой выживаемости имеет место уже на первом месяце после проведенного лечения. В дальнейшем она увеличивается.

Обсуждение. У большинства пациентов НМКРЛ диагностируется поздно, когда заболевание выражено и имеются метастазы. Практически всем пациентам с III стадией проводится хирургическое лечение, за исключением пациентов с N3, а также тех, кому проведена адъювантная и неадъювантная терапия. Терапевтическое лечение связано с массой побочных эффектов, поэтому оно может принести максимальную пользу только будучи целенаправленным [18]. С этой целью жизненно важно предвидеть прогрессирование заболевания во время лечения, чтобы не

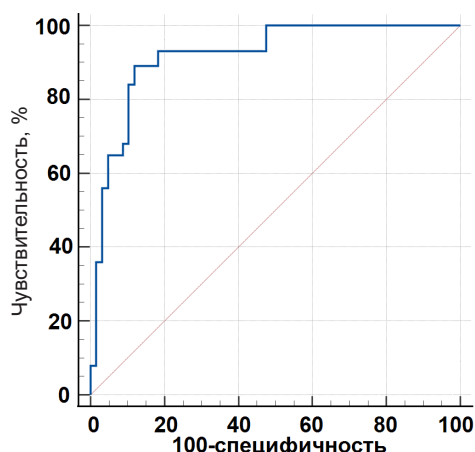


Рис. 4. ROC-кривая результатов уравнения логистической регрессии для оценки риска опухолевой прогрессии у пациентов с III стадией НМКРЛ на основании определения в крови уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2

Fig. 4. ROC-curve for the results of the logistic regression equation for assessing the tumor progression risk in stage III NSCLC patients based on determining the CYFRA 21-1 blood level and the receptors CXCR1, CXCR2

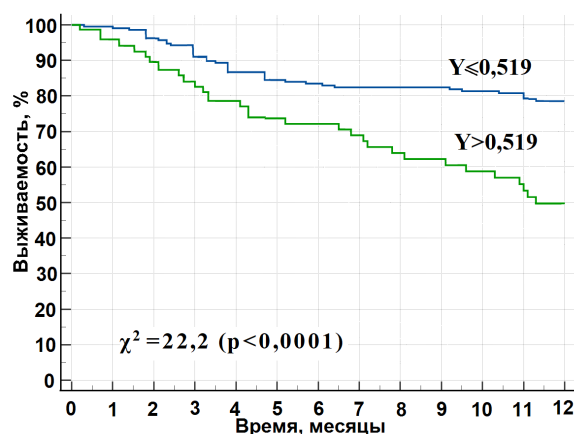


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от результата регрессионного уравнения Y

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with stage III NSCLC depending on the values of the regression equation Y

только сэкономить время, но и снизить финансовые затраты, вовремя переключившись на другую терапевтическую стратегию [19]. Как правило, для оценки прогрессирования опухоли при НМКРЛ используются сканирующие устройства. Помимо того, что такое обследование требует значительных финансовых затрат, оно неудобно для пациента [20]. Ранний прогноз прогрессирования после проведенного лечения, как полагают, позволит сэкономить время, средства и избежать побочных эффектов от неэффективного лечения [21, 22].

Имеется целая серия публикаций, в которых описаны результаты изучения возможности использовать биомаркеры при НМКРЛ для диагностики, прогнозирования исхода и мониторингования проводимого лечения. Наиболее широко с этой целью изучались раковый эмбриональный антиген (РЭА) и CYFRA 21-1 [19].

В ряде исследований отмечена связь этих биомаркеров с безрецидивной выживаемостью пациентов. Так, было показано, что концентрация CYFRA 21-1 и РЭА ассоциированы с безрецидивной и общей выживаемостью пациентов, у которых был выраженный НМКРЛ. Причем комбинация нормального уровня CYFRA 21-1 и высокого уровня РЭА сопутствует более продолжительному безрецидивному периоду и большей общей выживаемости [23]. Не обнаружено взаимосвязи между уровнем РЭА и риском рецидива в другом исследовании [24]. Сообщается, что только CYFRA 21-1 оказалась независимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с I стадией НМКРЛ, но не другие маркеры [25]. А в тех исследованиях, где концентрация РЭА претендовала на роль предиктора опухолевой прогрессии, чувствительность составила 72 %, а специфичность – 47,1 % [26].

Заключение. Сочетание ретроспективного и проспективного исследований в нашей работе, статистических моделей Кокса, Каплана–Майера, логистической регрессии позволило отобрать, в зависимости от размеров опухоли и метастазирования, пациентов с III стадией НМКРЛ в группы высокого и низкого риска опухолевой прогрессии после проведенного лечения. Опираясь на эти данные, доказана важность для прогноза длительности безрецидивного периода трех белков в крови – участников воспаления. На основе уровней этих показателей составлено уравнение логистической регрессии. С его помощью путем проведения ROC-анализа определено пороговое значение, установлены прогностические чувствительность, специфичность, эффективность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69, N 1. – P. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Blackstock, A. W. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer / A. W. Blackstock, R. Govindan // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 26. – P. 4146–4152. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6581>
3. Govindan, R. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future / R. Govindan, J. Bogart, E. E. Vokes // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3, N 8. – P. 917–928. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318180270b>
4. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол / И. В. Ануфреенок [и др.]; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск: Проф. изд., 2019. – 613 с.
5. Evison, M. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC / M. Evison // *Br. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 123, suppl. 1. – P. 3–9. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01069-z>
6. Prognostic value of serum tumor markers in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiotherapy / T. Tokito [et al.] // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33, N 3. – P. 889–895. <https://doi.org/10.21873/invivo.11555>
7. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235 / N. Ohri [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2015. – Vol. 107, N 4. – Art. djv004. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv004>
8. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung cancer in a prospective trial: CALGB 150304 / M. J. Edelman [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. 649–654. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824a8db0>
9. Does response to induction chemotherapy predict survival for locally advanced non-small-cell lung cancer? Secondary analysis of RTOG 8804/8808 / M. F. McAleer [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76, N 3. – P. 802–808. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.053>
10. Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer / M. M. Kozak [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, N 5. – P. 920–926. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31821517db>
11. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer / B. J. Laird [et al.] // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18, N 9. – P. 1050–1055. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0120>
12. Ha, H. Role of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in cancer and inflammatory diseases / H. Ha, B. Debnath, N. Neamati // *Theranostics.* – 2017. – Vol. 7, N 6. – P. 1543–1588. <https://doi.org/10.7150/thno.15625>
13. The clinical significance of CXCL5 in non-small cell lung cancer / K. Wu [et al.] // *OncoTargets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 5561–5573. <https://doi.org/10.2147/OTT.S148772>
14. Прогнозирование риска опухольевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого на основе лабораторных показателей / А. Д. Таганович [и др.] // *Биомед. химия.* – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 507–517.
15. Дифференциация состояний «норма – патология». Методология установления референтных величин, диагностической и предсказательной информативности показателей лабораторных тестов: принципы оценки / В. С. Камышников // *Лаб. диагн. Вост. Евр.* – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 9–25.
16. Uramoto, H. Prediction of recurrence after complete resection in patients with NSCLC / H. Uramoto, F. Tanaka // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32, N 9. – P. 3953–3960.
17. Histological grade: analysis of prognosis of non-small cell lung cancer after complete resection / M. Yasukawa [et al.] // *In Vivo.* – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1505–1512. <https://doi.org/10.21873/invivo.11407>
18. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016 / D. S. Ettinger [et al.] // *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* – 2016. – Vol. 14, N 3. – P. 255–264. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0031>
19. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Holdenrieder [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 116, N 8. – P. 1037–1045. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.45>
20. Ganti, A. K. Lung cancer screening / A. K. Ganti, J. L. Mulshine // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11, N 5. – P. 481–487. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-481>
21. Zhi, X. Y. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version) / X. Y. Zhi, J.-M. Yu, Y.-K. Shi // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, suppl. 17. – P. 3165–3181. <https://doi.org/10.1002/cncr.29550>
22. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer / R. Molina [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, N 4. – P. 427–437. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0603OC>
23. Predictive role of CYFRA21-1 and CEA for subsequent docetaxel in non-small cell lung cancer patients / K. Sone [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37, N 9. – P. 5125–5131. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11932>
24. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer / M. Pollán [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 107, N 5. – P. 781–790. <https://doi.org/10.1002/ijc.11472>
25. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma / S. Isaksson [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, N 10. – P. e0186284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186284>
26. Evaluation of serum biomarker CEA and Ca-125 as immunotherapy response predictors in metastatic non-small cell lung cancer / M. R. Clevers [et al.] // *Anticancer Res.* – 2021. – Vol. 41, N 2. – P. 869–876. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14839>

References

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2019, vol. 69, no. 1, pp. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Blackstock A. W., Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, vol. 25, no. 26, pp. 4146–4152. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6581>

3. Govindan R., Bogart J., Vokes E. E. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008, vol. 3, no. 8, pp. 917–928. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318180270b>
4. Anufreenok I. V., Dubrovskii A. Ch., Evmenenko A. A., Ermakov N. B., Zhavrid E. A., Zharkov V. V. [et al.]. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol*. Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2019. 613 p. (in Russian).
5. Evison M. The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *British Journal of Cancer*, 2020, vol. 123, suppl. 1, pp. 3–9. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01069-z>
6. Tokito T., Azuma K., Yamada K., Naito Y., Matsuo N., Ishii H., Natori H., Kinoshita T., Hoshino T. Prognostic value of serum tumor markers in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiotherapy. *In Vivo*, 2019, vol. 33, no. 3, pp. 889–895. <https://doi.org/10.21873/invivo.11555>
7. Ohri N., Duan F., Machtay M., Gorelick J. J., Snyder B. S., Alavi A., Siegel B. A., Johnson D. W., Bradley J. D., DeNit-tis A., Werner-Wasik M. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, vol. 107, no. 4, art. djv004. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv004>
8. Edelman M. J., Hodgson L., Rosenblatt P. Y., Christenson R. H., Vokes E. E., Wang X., Kratzke R. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung cancer in a prospective trial: CALGB 150304. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 649–654. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824a8db0>
9. McAleer M. F., Moughan J., Byhardt R. W., Cox J. D., Sause W. T., Komaki R. Does response to induction chemotherapy predict survival for locally advanced non-small-cell lung cancer? Secondary analysis of RTOG 8804/8808. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010, vol. 76, no. 3, pp. 802–808. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.053>
10. Kozak M. M., Murphy J. D., Schipper M. L., Donington J. S., Zhou L., Whyte R. I. [et al.]. Tumor volume as a potential imaging-based risk-stratification factor in trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011, vol. 6, no. 5, pp. 920–926. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31821517db>
11. Laird B. J., McMillan D. C., Fayers P., Fearon K., Kaasa S., Fallon M. T., Klepstad P. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist*, 2013, vol. 18, no. 9, pp. 1050–1055. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0120>
12. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*, 2017, vol. 7, no. 6, pp. 1543–1588. <https://doi.org/10.7150/thno.15625>
13. Wu K., Yu S., Liu Q., Bai X., Zheng X., Wu K. The clinical significance of CXCL5 in non-small cell lung cancer. *Oncotargets and Therapy*, 2017, vol. 10, pp. 5561–5573. <https://doi.org/10.2147/OTT.S148772>
14. Taganovich A. D., Kovganko N. N., Prokhorova V. I., Murashko D. I., Got'ko O. V. Predicting the risk of tumor progression in patients with early stages of adenocarcinoma and squamous cell lung cancer based on laboratory parameters. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2021, vol. 67, no. 6, pp. 507–517 (in Russian).
15. Kamyshnikov V. S. Differentiation of states “norm – pathology”. Methodology for establishing reference values, diagnostic and predictive information content of laboratory test indicators: assessment principles. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 9–25 (in Russian).
16. Uramoto H., Tanaka F. Prediction of recurrence after complete resection in patients with NSCLC. *Anticancer Research*, 2012, vol. 32, no. 9, pp. 3953–3960.
17. Yasukawa M., Sawabata N., Kawaguchi T., Kawai N., Nakai T., Ohbayashi C., Taniguchi S. Histological grade: analysis of prognosis of non-small cell lung cancer after complete resection. *In Vivo*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 1505–1512. <https://doi.org/10.21873/invivo.11407>
18. Ettinger D. S., Wood D. E., Akerley W., Bazhenova L. A., Borghaei H., Camidge D. R. [et al.]. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016, vol. 14, no. 3, pp. 255–264. <https://doi.org/10.6004/jncn.2016.0031>
19. Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K., Simon K., Uhlig S., Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2017, vol. 116, no. 8, pp. 1037–1045. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.45>
20. Ganti A. K., Mulshine J. L. Lung cancer screening. *Oncologist*, 2006, vol. 11, no. 5, pp. 481–487. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-481>
21. Zhi X. Y., Yu J.-M., Shi Y.-K. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2015 version). *Cancer*, 2015, vol. 121, suppl. 17, pp. 3165–3181. <https://doi.org/10.1002/cncr.29550>. Erratum in: *Cancer*, 2016, vol. 122, no. 1, p. 162.
22. Molina R., Marrades R. M., Augé J. M., Escudero J. M., Viñolas N., Reguart N., Ramirez J., Filella X., Molins L., Agustí A. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, vol. 193, no. 4, pp. 427–437. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0603oc>
23. Sone K., Oguri T., Ito K., Kitamura Y., Inoue Y., Takeuchi A. [et al.]. Predictive role of cyfra21-1 and cea for subsequent docetaxel in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Research*, 2017, vol. 37, no. 9, pp. 5125–5131. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11932>
24. Pollán M., Varela G., Torres A., de la Torre M., Ludeña M. D., Ortega M. D. [et al.]. Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. *International Journal of Cancer*, 2003, vol. 107, no. 5, pp. 781–790. <https://doi.org/10.1002/ijc.11472>
25. Isaksson S., Jönsson P., Monsef N., Brunnström H., Bendahl P.-O., Jönsson M., Staaf J., Planck M. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 10, p. e0186284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186284>
26. Clevers M. R., Kastelijn E. A., Peters B. J. M., Kelder H., Schramel F. M. N. H. Evaluation of serum biomarker CEA and Ca-125 as immunotherapy response predictors in metastatic non-small cell lung cancer. *Anticancer Research*, 2021, vol. 41, no. 2, pp. 869–876. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14839>

Информация об авторах

Таганович Анатолий Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ataganovich@gmail.com

Ковганко Николай Николаевич – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikalai44@tut.by

Прохорова Виолетта Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: vprohorova@mail.ru

Колб Александр Владимирович – канд. биол. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sanya.kolb@yandex.by

Готько Оксана Владимировна – ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: babuka_05@mail.ru

Information about the authors

Anatoli D. Tahanovich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ataganovich@gmail.com

Nikolai N. Kauhanka – Ph. D. (Chem.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikalai44@tut.by

Violetta I. Prokhorova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: vprohorova@mail.ru

Alexander V. Kolb – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sanya.kolb@yandex.by

Oksana V. Got'ko – Senior Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: babuka_05@mail.ru