ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-006.6:577.121
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-91-102

Поступила в редакцию 27.04.2021
Received 27.04.2021

А. Д. Таганович[1], Н. Н. Ковганко[1], В. И. Прохорова[2], Д. И. Мурашко[1], А. В. Колб[1], О. В. Готько[2], В. А. Матусевич[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Минская область, Республика Беларусь

ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ CYFRA 21-1 И РЕЦЕПТОРОВ CXCR1, CXCR2, CD44v6 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Аннотация. Известно, что пятилетний барьер выживаемости преодолевают только 60–70 % пациентов с I стадией немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), а при II стадии она уже снижается до 35–40 %. Причиной столь высокой смертности практически всегда является рецидив заболевания, обусловленный наличием у этой категории пациентов скрытых метастазов, что свидетельствует о разном течении этого заболевания в пределах одной стадии. В связи с этим возникла необходимость в разработке прогнозных показателей, которые бы позволяли предсказывать прогрессирование опухолевого процесса у пациентов на ранних стадиях развития опухоли с тем, чтобы правильно выстраивать стратегию и тактику их лечения.

Цель исследования – разработать лабораторные показатели, которые характеризуют уровень белков крови – участников канцерогенеза в прогнозе прогрессирования НМКРЛ у пациентов с ранними стадиями этого заболевания, и обосновать возможность их использования.

У 1250 пациентов (839 мужчин и 411 женщин), у которых впервые был диагностирован НМКРЛ в ранних стадиях (I и II), анализировалась длительность безрецидивного периода после проведенного лечения по результатам наблюдения в течение одного года. У 103 пациентов (возраст 56 ± 22,5 года) определяли уровень CYFRA 21-1, SCC, TPA, M2 пируваткиназы, хемокинов CXCL5, CXCL8, концентрацию HIF1α и гиалуроновой кислоты иммуноферментным методом, уровень рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 – методом проточной цитометрии. У 62 пациентов была I стадия (G1 – у 20, G2 – у 23, G3 – у 19), у 41 – II стадия (G1 – у 14, G2 – у 15, G3 – у 12).

По итогам одногодичного наблюдения и графического анализа (метод Каплана–Майера) определены группы низкого (I ст., G1-2 + II ст., G1) и высокого (I ст., G3 + II ст., G2-3) риска прогрессирования опухоли. У пациентов с высоким риском по сравнению с низким больше были уровень CYFRA 21-1, интенсивность флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах, относительное содержание рецептора CXCR2 в лимфоцитах и рецептора CD44v6 в моноцитах ($p < 0,05$). С их участием по результатам логистического регрессионного анализа построено уравнение, расчет которого позволяет прогнозировать риск рецидива опухоли. Пороговое значение уравнения – 0,467, чувствительность модели построения прогноза – 84,8 %, специфичность – 84,2 %, прогностическая ценность положительного результата – 81,2 %, отрицательного – 87,3 %.

Результаты проведенного исследования дают основание рекомендовать комплекс лабораторных показателей, включающий уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44V6, для определения в крови пациентов с НМКРЛ на ранних стадиях заболевания с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, CD44v6, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Обоснование комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого для прогнозирования риска опухолевой прогрессии / А. Д. Таганович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 91–102. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-91-102

Anatoli D. Tahanovich[1], Nikolai N. Kauhanka[1], Violetta I. Prohorova[2], Darja I. Murashko[1], Alexandr V. Kolb[1], Oksana V. Gotko[2], Victor A. Matusevich[2]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

RATIONALE IMPORTANCE OF INTEGRATED DETERMINATION OF THE LEVEL OF CYFRA 21-1 AND THE RECEPTORS CXCR1, CXCR2, CD44v6 IN BLOOD OF PATIENTS WITH EARLY-STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER FOR PREDICTING THE TUMOR PROGRESSION RISK

Abstract. Only 60–70 % patients with stage I and 35–40 % with stage II of non-small cell lung cancer (NSCLC) overcome the 5-year survival. The reason for such a high mortality rate is almost always a disease recurrence due to the presence of hid-

den metastases. This indicates a different course of the disease within one stage. There is a need to develop indicators that would allow predicting the tumor progression in patients at the early tumor development stages in order to correctly build the strategy and tactics of their treatment.

The objective of the study is to find and substantiate the possibility of using the laboratory parameters characterizing the level of blood proteins involved in carcinogenesis when predicting the NSCLC progression in patients with early disease stages.

In 1250 patients (839 men and 411 women) who were first diagnosed with NSCLC in the early stages (I and II), the duration of the recurrence-free period after treatment was analyzed according to the one-year observation results. In 103 patients (56 ± 22.5 years), the level of CYFRA 21-1, SCC, TPA, M2 of pyruvate kinase, chemokines CXCL5, CXCL8 and the concentration of HIF1α and hyaluronic acid in blood serum were determined by the enzyme immunoassay and that of the receptors CXCR1, CXCR2, CD44v6 in blood granulocytes, lymphocytes and monocytes – by flow cytometry. 62 persons had stage I (G1 – 20, G2 – 23, G3 – 19) and 41 – stage II (G1 – 14, G2 – 15 and G3 – 12).

Based on the results of the one-year observation and the graphic analysis of Kaplan–Meier, the groups of low (stage I, G1-2 + stage II, G1) and high (stage I, G3 + stage II, G2-3) risk of tumor progression were identified. In high-risk patients, compared with low-risk patients, the level of CYFRA 21-1, the fluorescence intensity of the receptor CXCR1 in granulocytes, the relative content of the receptor CXCR2 in lymphocytes and the receptor CD44v6 in monocytes were higher ($p < 0.05$). With their participation, according to the results of logistic regression analysis, an equation was constructed, the calculation of which allows predicting the risk of tumor recurrence. The threshold for the equation is 0.467. The sensitivity of the forecasting model is 84.8 %, the specificity is 84.2 %, the predictive values of positive and negative results are 81.2 and 87.3 % respectively.

The study results showed that a set of laboratory parameters, including blood CYFRA 21-1 level in combination with CXCR1, CXCR2, CD44v6 can be used in patients with early stages of NSCLC to assess the risk of tumor progression.

Keywords: non-small cell lung cancer, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, CD44v6, recurrence-free survival

For citation: Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Prohorova V. I., Murashko D. I., Kolb A. V., Gotko O. V., Matusevich V. A. Rationale importance of integrated determination of the level of CYFRA 21-1 and the receptors CXCR1, CXCR2, CD44v6 in the blood of patients with early-stage non-small cell lung cancer for predicting the tumor progression risk. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 91–102 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-91-102

Введение. Ежегодно в мире регистрируется 1,8 млн случаев заболевания раком легкого. В структуре смертности от рака у мужчин он стал ведущей причиной, а у женщин занял второе место [1]. В структуре заболеваемости раком легкого около 80 % составляет немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который на основании гистологического исследования чаще всего является аденокарциномой или плоскоклеточным раком. Пятилетняя выживаемость пациентов с НМКРЛ существенно меньше, чем при злокачественных опухолях другой локализации (толстый кишечник, молочная железа, предстательная железа), и составляет 15 % [2]. Это обусловлено диагностикой этого заболевания на поздних стадиях. У 70 % пациентов удается поставить правильный диагноз только на IIIB/IV стадии, когда оперативное вмешательство уже не показано или гораздо менее эффективно, и только у 16 % пациентов диагностируется НМКРЛ, ограниченный легочной тканью [3].

Самым ранним этапом клинически верифицированного развития опухоли, согласно классификации TNM, является I стадия. Как правило, таким пациентам после проведенной хирургической полной резекции опухоли никакого терапевтического лечения не проводят. Между тем еще в 2005 г. в результате предпринятого мета-анализа исследователи пришли к заключению, что адъювантная химиотерапия эффективна у пациентов с I стадией НМКРЛ [4]. Однако до настоящего времени нет понимания, в каких случаях на этом этапе развития заболевания проведение такой терапии является необходимым.

Полученные сведения дополняют имеющуюся информацию о том, что у пациентов с I стадией НМКРЛ 5-летний барьер выживаемости преодолевают только 60–70 %, а при II стадии она уже снижается до 35–40 %. Причиной столь высокой смертности практически всегда является рецидив заболевания, обусловленный наличием у этой категории скрытых метастазов, даже несмотря на постановку диагноза в ранней стадии, что свидетельствует о разном течении этого заболевания в пределах одной стадии. Таким образом, существует необходимость в разработке прогнозных показателей, которые бы позволяли предсказывать прогрессирование опухолевого процесса у пациентов на ранних стадиях развития опухоли с тем, чтобы правильно выстраивать стратегию и тактику их лечения.

Основными критериями течения НМКРЛ обычно служат стадия, возраст и состояние пациента. Вместе с тем многие исследователи отмечают, что в начале заболевания эти критерии малоэффективны и необходимо использовать другие клинические параметры, позволяющие судить о прогрессировании опухоли и исходе заболевания [5, 6]. Полагают, что оптимальным прогности-

ческим критерием могла бы быть комбинация нескольких легко и точно измеряемых показателей, характеризующих опухоль и состояние пациента. Обязательным требованием является чувствительность их к изменениям, происходящим в организме, что важно для повторного измерения [7].

Наименее инвазивным и наиболее доступным материалом для определения таких биомаркеров является кровь. С развитием технологий протеомики в качестве диагностических и прогнозных показателей злокачественного роста, в том числе у пациентов с НМКРЛ, предлагались различные белки, циркулирующие в кровотоке [8, 9]. Они являлись или компонентами опухолевых клеток, или участниками звеньев молекулярных событий развития опухолевой ткани. К ним, в частности, относятся ставшие уже классическими CYFRA 21-1 (фрагмент 19 цитокератина), SCC (антиген плоскоклеточного рака), CEA (раковый эмбриональный антиген). Позже было показано, что CEA и CYFRA 21-1 имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение при НМКРЛ [10]. Однако результаты определения в сыворотке крови уровня каждого из них не смогли продемонстрировать необходимых специфичности и чувствительности [11].

С целью повышения диагностической и прогностической эффективности использования данных показателей при раке легкого были предприняты попытки создать мультианалитические панели из этих и некоторых других показателей метаболизма в опухолевой ткани. Тем не менее в настоящее время все еще нет информативного биомаркера или комбинации биомаркеров, которые позволили бы предсказать прогрессирование рака легкого после постановки диагноза на начальных стадиях этого заболевания и до начала лечения.

Воспаление относится к обязательному компоненту молекулярных событий, сопутствующих развитию рака [12]. CXCL5 и CXCL8, известный также как интерлейкин 8 (ИЛ-8), являются провоспалительными хемокинами. Взаимодействуя со своими рецепторами (CXCR1 и CXCR2) на поверхности клеток, они вызывают направленное перемещение и дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов в микроокружении опухоли, способствуя ангиогенезу и метастазированию [13]. Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение уровня этих белков в крови пациентов с НМКРЛ. Установлена связь данных маркеров с характеристиками опухолевого процесса, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [14].

Цель настоящего исследования – разработать лабораторные показатели, которые характеризуют уровень белков крови – участников канцерогенеза в прогнозе прогрессирования НМКРЛ у пациентов с ранними стадиями этого заболевания, и обосновать возможность их использования.

Объекты и методы исследования. Для обоснования групп риска прогрессирования опухоли у пациентов с ранними стадиями НМКРЛ вначале было предпринято ретроспективное исследование, в котором использовалась информация из базы данных Белорусского канцер-регистра. У 1250 пациентов (839 мужчин и 411

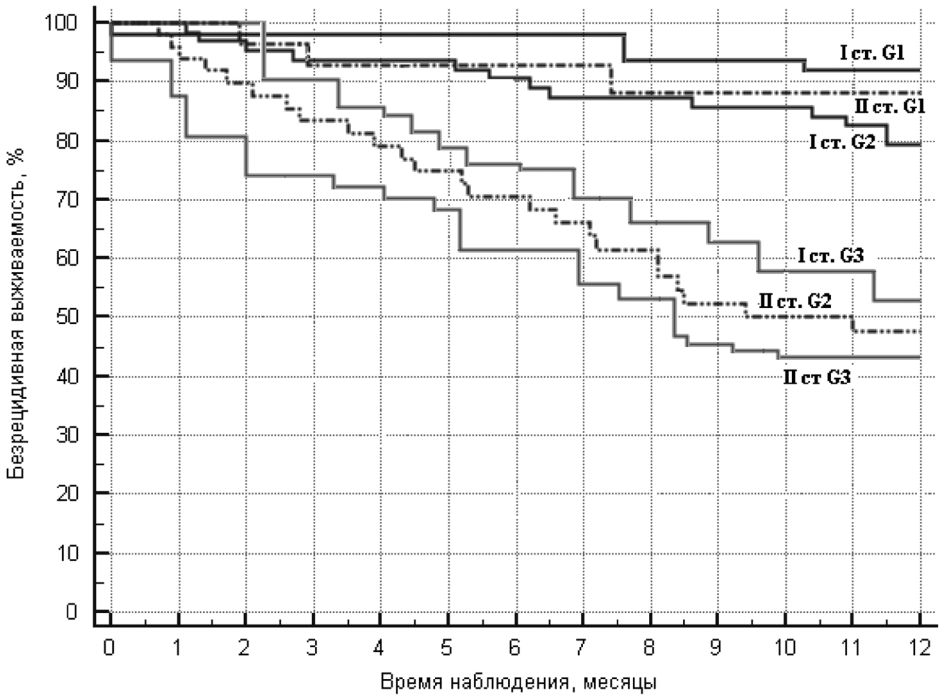

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с НМКРЛ в зависимости от стадии и степени дифференцировки раковых клеток

Fig. 3. Disease-free survival of NSCLC patients depending on the stage and differentiation degree of cancer cells

длительной безрецидивной выживаемостью (пациенты с I стадией НМКРЛ и высокодифференцированной опухолью (G1) или опухолью средней степени дифференцировки (G2), а также пациенты с II стадией заболевания и высокодифференцированной опухолью), вторая – пациентов с более коротким периодом безрецидивной выживаемости (пациенты с I стадией и низкодифференцированной опухолью (G3) и пациенты с II стадией, у которых опухолевые клетки были средней степени дифференцировки или низкодифференцированными) (рис. 3).

На основании полученных данных все пациенты были разделены на группы быстрого (I ст., G1-2 + II ст., G1) и медленного (I ст., G3 + II ст., G2-3) прогрессирования опухоли или, соответственно, высокого и низкого риска прогрессирования. Результаты построения графика Каплана–Майера показывают, что различия в безрецидивной выживаемости между этими двумя группами превышают различия в выживаемости в зависимости только от стадии НМКРЛ или только от степени дифференцированности опухолевых клеток (рис. 4).

Еще более отчетливо различия в выживаемости пациентов исследуемых групп прослеживаются по результатам проведения log-rank теста с использованием критерия χ^2 при сравнении показателей только в зависимости от стадии НМКРЛ или только от степени злокачественности (см. табл. 1). Его величина была статистически значимой и, характеризуя выраженность различий в группах быстрого (высокий риск) и медленного (низкий риск) прогрессирования опухоли, у пациентов с I ст., G1-2 + II ст., G1 против пациентов с I ст., G3 + II ст., G2-3 превышала значения этого показателя в 3 раза, если в расчет принималась только стадия заболевания, и в 1,5 раза, если анализировалась зависимость только от степени злокачественности (табл. 1).

Таким образом, были получены веские аргументы для того, чтобы дальнейший анализ проводить в группах медленного и быстрого прогрессирования опухоли, в которые вошли пациенты с I ст., G1-2 + II ст., G1 и с I ст., G3 + II ст., G2-3 соответственно.

Из 26 определяемых лабораторных параметров крови, в которые вошли те, для которых связь с выраженностью заболевания и дескрипторов опухоли была известна давно (CYFRA 21-1, SCC, пируваткиназа М2), и те, для которых такая связь была установлена совсем недавно (CXCR1, CXCR2, CXCL5, CXCL8, CD44v6, HIF-1α), уровень только четырех из них демонстрирует существенную разницу между группами высокого и низкого риска прогрессирования опухоли (табл. 2).

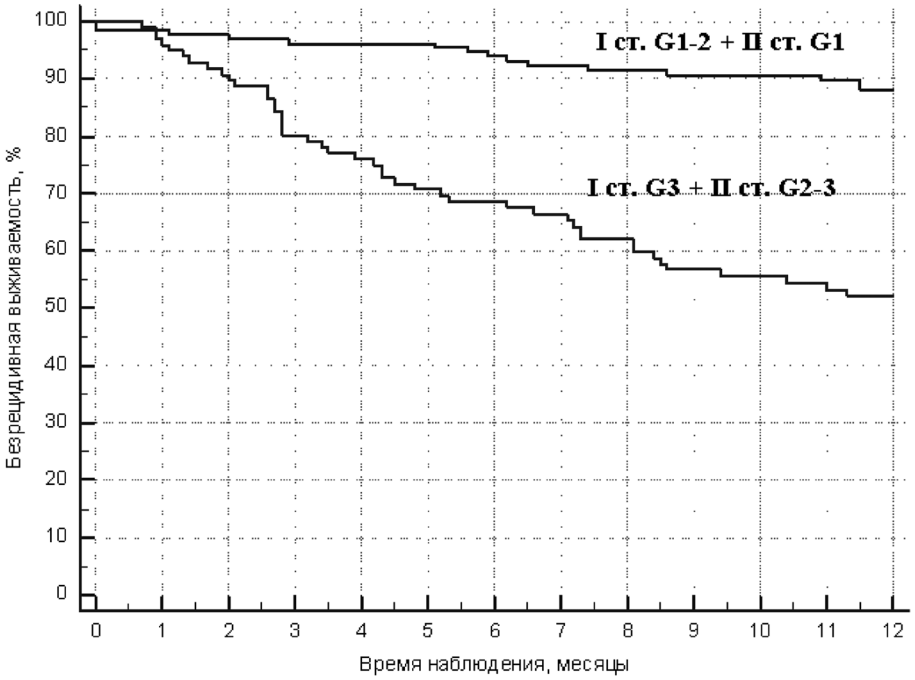

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с НМКРЛ в зависимости от комбинированного сочетания стадии и степени дифференцированности опухоли

Fig. 4. Disease-free survival of NSCLC patients depending on a combined combination of the stage and the differentiation degree of the tumor

Таблица 1. **Значения статистических показателей для различных групп риска (log-rank test)**

Table 1. **Values of log-rank test for different risk groups**

Группа пациентов / Статистический показатель	I/II ст.	G1/G2/G3	I ст. G1-2 + II ст. G1/ I ст. G3 + II ст. G2-3
χ^2	24,19	41,46	66,15
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблица 2. **Уровень рецепторов, лигандов и опухолевых биомаркеров у пациентов с низким и высоким риском прогрессирования опухоли**

Table 2. **Level of receptors, ligands, and tumor biomarkers in patients with low and high risk of tumor progression**

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	*p*
CXCR1:			
гранулоциты:			
%	95,10 [93,80; 96,50]	95,90 [92,90; 95,80]	0,542
MFI	37,40 [27,90; 43,55]	50,60 [34,60; 60,00]	**0,027**
лимфоциты:			
%	9,00 [5,10; 18,00]	12,30 [6,40; 18,00]	0,513
MFI	2,70 [2,30; 3,90]	3,50 [2,60; 12,90]	0,416
моноциты:			
%	85,40 [72,10; 96,30]	94,80 [75,80; 96,80]	0,542
MFI	2,80 [2,40; 3,70]	3,30 [2,90; 26,90]	0,710
CXCL8, пг/мл	163,65 [80,02; 283,38]	172,73 [70,09; 39,71]	0,667
CXCR2:			
гранулоциты:			
%	94,80 [92,60; 95,80]	95,00 [90,00; 96,80]	0,977
MFI	102,80 [88,60; 120,20]	106,60 [84,50; 128,00]	0,797

Окончание табл. 2

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	*p*
лимфоциты:			
%	14,80 [11,05; 20,70]	19,30 [14,90; 24,90]	**0,031**
MFI	14,20 [12,20; 18,70]	14,80 [11,80; 18,60]	1,000
моноциты:			
%	92,50 [79,90; 97,60]	97,40 [87,90; 98,20]	0,139
MFI	21,50 [15,70; 26,80]	25,60 [18,60; 58,80]	0,374
CXCL5, пг/мл	457,11 [133,56; 805,18]	529,61 [286,94; 1027,73]	0,078
CD44v6:			
гранулоциты:			
%	3,35 [2,00; 5,25]	4,15 [2,30; 6,10]	0,973
MFI	2,50 [2,10; 2,70]	2,70 [2,10; 3,45]	0,308
лимфоциты:			
%	1,05 [0,50; 2,00]	1,20 [0,55; 1,55]	0,769
MFI	2,20 [1,90; 3,90]	3,65 [2,55; 4,60]	0,375
моноциты:			
%	3,20 [1,35; 4,00]	5,10 [3,50; 6,80]	**0,043**
MFI	4,90 [2,20; 6,00]	5,20 [4,15; 8,05]	0,451
HIF-1α, пг/мл	2,68 [2,30; 3,48]	2,86 [2,12; 3,70]	0,808
Гиалуроновая кислота, нг/мл	21,40 [12,70; 26,00]	25,30 [16,40; 37,50]	0,058
CYFRA 21-1, нг/мл	2,44 [1,56; 4,03]	3,08 [2,21; 5,43]	**0,041**
SCC, нг/мл	1,53 [1,10; 2,48]	1,63 [1,17; 2,38]	0,668
TPA, пг/мл	830,78 [657,10; 1179,96]	929,30 [773,80; 1205,36]	0,138
TuM2 PK, пг/мл	1866,55 [1289,49; 2627,38]	2169,64 [1733,49; 3193,60]	0,106

Примечание. CXCR1, CXCR2, CD44v6 (лимфоциты, моноциты, гранулоциты): % – доля соответствующих клеток среди клеток того же типа, несущих на своей поверхности соответствующий вид рецептора; MFI – интенсивность флуоресценции комплексов антитело/рецептор, пропорциональная количеству рецепторов на одной соответствующей клетке; *p* – уровень статистической значимости между определяемым показателем у группы с низким риском прогрессирования опухоли в сравнении с группой с высоким риском прогрессирования.

Статистически достоверно более высокими у пациентов с НМКРЛ и высоким риском по сравнению с низким риском были уровень CYFRA 21-1, интенсивность флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах, относительное содержание рецептора CXCR2 в лимфоцитах и рецептора CD44v6 в моноцитах. Поэтому все они были вовлечены в построение модели определения риска опухолевой прогрессии методом логистической регрессии. В результате составлено уравнение логистической регрессии для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с НМКРЛ, которое учитывает все четыре отобранных параметра крови:

$$Y = \exp(-0{,}728 + 0{,}401X1 + 0{,}153X2 + 0{,}811X3 + 0{,}673X4)/(1 + \exp(-0{,}728 + 0{,}401X1 + 0{,}153X2 + 0{,}811X3 + 0{,}673X4)),$$

где X1 – результат определения концентрации антигена Cyfra 21-1 в сыворотке крови; X2 – интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах; X3 – относительное количество рецептора CXCR2 в лимфоцитах, %; X4 – относительное количество рецептора CD44v6 в моноцитах; Y – результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1–X4 – коэффициенты логистической регрессии; exp (≈ 2,718) – основание натурального логарифма; «– 0,728» – константа логистического уравнения.

В дальнейшем было проанализировано качество созданной модели. Оказалось, что все отобранные показатели вносили существенный вклад в логистическое уравнение. Это следует из того обстоятельства, что включение их в уравнение приводит к существенному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ($\Delta = 20{,}9$, $p < 0{,}05$) и соответствует хорошему качеству предложенной модели. Об этом же свидетельствует рассчитанный критерий согласия Хосмера–Лемешева, равный 9,15 ($p = 0{,}431$). Таким образом, поскольку в данном случае уровень статистической значимости $p > 0{,}05$, подтверждается согласованность данных регрессионного уравнения при отнесении пациентов к низкому или высокому риску прогрессирования опухоли при НМКРЛ.

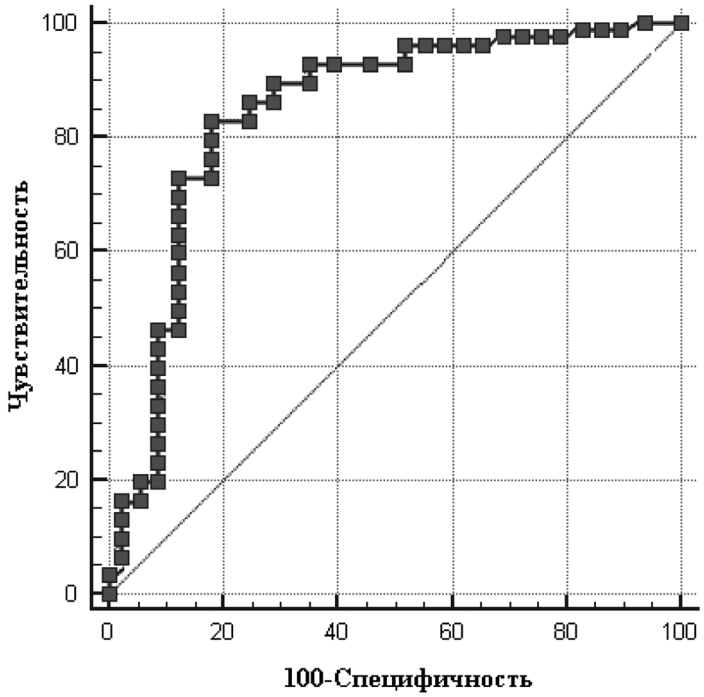

Рис. 5. ROC-кривая результатов уравнения логистической регрессии для оценки риска опухолевой прогрессии у пациентов с НМКРЛ на основании определения в крови уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6

Fig. 5. ROC-curve of the results of the logistic regression equation for assessing the risk of tumor progression in patients with NSCLC based on the determination of the level of CYFRA 21-1 and receptors CXCR1, CXCR2, CD44v6 in the blood

О надежности регрессионного уравнения, в котором используется комбинация из значений четырех указанных выше маркеров для прогнозирования риска опухолевой прогрессии, свидетельствуют результаты ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой, согласно экспертной шкале AUC, соответствует «очень хорошему» качеству прогностической модели (0,821). Оптимальное пороговое значение для разделения групп низкого и высокого риска развития опухолевой прогрессии составило 0,467 (табл. 3, рис. 5). То есть, если $Y > 0{,}467$, то в 81,2 % случаев у пациента действительно будет высокий риск рецидива опухоли, в то время как при $Y \leq 0{,}467$ у 87,3 % пациентов правильным будет прогноз низкого риска прогрессирования опухоли.

Диагностическая эффективность прогноза низкого или высокого риска развития рецидива опухоли в случае использования результатов логистического уравнения значительно выросли – до 84,5 % (чувствительность – 84,8 %, специфичность – 84,2 %). По сути, все эти показатели оказались гораздо выше, чем при использовании каждого из них в отдельности с аналогичной прогностической целью (табл. 3).

Таблица 3. **Диагностическая значимость индивидуального и комбинированного определения в крови уровня параметров у пациентов с низким и высоким риском опухолевой прогрессии**

Table 3. **Diagnostic value of individual and combined determination in the blood of the level of parameters of patients with low and high risk of tumor progression**

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, $\times 10^{-6}$ г/л	>2,8	62,5	71,9	64,2	70,4	0,637	68,9
CXCR1 гранулоциты, MFI	>43,2	60,9	66,7	59,6	67,9	0,601	64,1
CXCR2 лимфоциты, %	>15,7	67,4	68,4	63,3	72,2	0,627	68,0
CD44v6 моноциты, %	>4,1	63,0	70,2	63,0	70,2	0,612	67,0
Комбинация (Y)	**>0,467**	**84,8**	**84,2**	**81,2**	**87,3**	**0,821**	**84,5**

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.

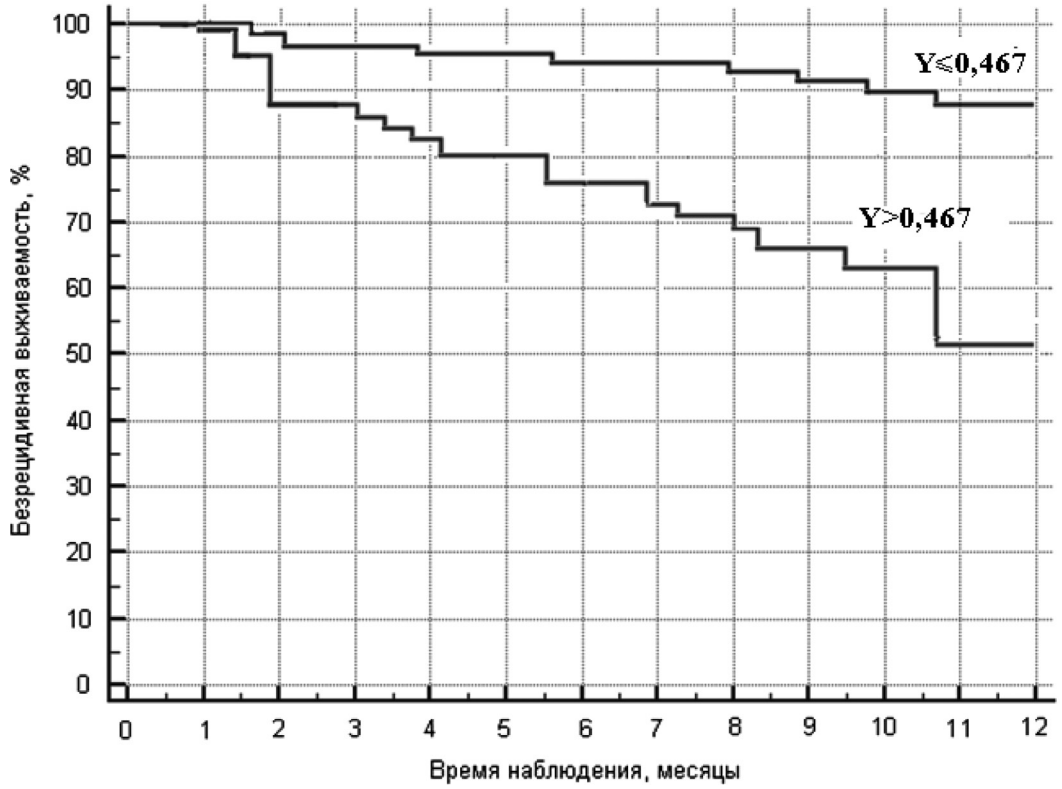

Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от значений результата регрессионного уравнения Y

Fig. 6. Disease-free survival of patients with early stages of NSCLC depending on the values of the result of the regression equation Y

С целью проверки работоспособности предложенной регрессионной модели на основе полученного порогового значения Y = 0,467 был построен график Каплана–Майера однолетней безрецидивной выживаемости пациентов с ранними стадиями НМКРЛ (рис. 6).

Распределение вероятности безрецидивной выживаемости, по данным однолетнего наблюдения, соответствует результатам ретроспективного исследования (см. рис. 4). К концу первого года после проведенного лечения у пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии выживаемость составляет 88 % (ретроспективное исследование) и 87 % при вовлечении отобранных параметров крови в регрессионное уравнение, а у пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии – 53 и 51 % соответственно.

Заключение. Результаты проведенного исследования дают основание рекомендовать комплекс лабораторных показателей, включающий уровень CYFRA 21-1 и параметры рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, для определения в крови пациентов с НМКРЛ на ранних стадиях заболевания с целью оценки у них риска прогрессирования опухоли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase № 11. International Agency for Research on Cancer. – Mode of access : http://globocan.iarc.fr. – Date of access : 09.01.2022.

2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute / N. Howlader [et al.]. – Mode of access : http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008. – Date of access : 09.01.2022.

3. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016: Table 15.14 NonSmall Cell Cancer of the Lung and Bronchus (Invasive). National Cancer Institute / N. Howlader [et al.]. – Mode of access : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/. – Date of access : 09.01.2022.

4. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafururacil in non-small-cell lung cancer / C. Hamada [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 22. – P. 4999–5006. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.017

5. NCCN non-small cell lung cancer clinical practice guidelines / D. S. Ettinger [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2017. – Vol. 15, N 4. – P. 504–535. https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050

6. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer / K. Matsuoka [et al.] // Eur. J. Cardiothoracic Surg. – 2007. – Vol. 3, N 3. – P. 435–439. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.05.014

7. McShane, L. M. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: what are we missing? / L. M. McShane, D. G. Altman, W. Sauerbrei // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97, N 14. – P. 1023–1025. https://doi.org/10.1093/jnci/dji193

8. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer / T. N. Zamay [et al.] // Cancers. – 2017. – Vol. 9, N 11. – Art. 155. https://doi.org/10.3390/cancers9110155

9. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis / G. Leuzzi [et al.] // Tumori. – 2016. – Vol. 102, N 5. – P. 441–449. https://doi.org/10.5301/tj.5000522

10. CYFRA21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients / J.-L. Pujol [et al.] // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90, N 11. – P. 2097–2105. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601851

11. Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer / B. M. Nolen [et al.] // Cancer Biomarkers. – 2011–2012. – Vol. 10, N 1. – P. 3–12. https://doi.org/10.3233/CBM-2012-0229

12. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability / F. Colotta [et al.] // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30, N 7. – P. 1073–1081. https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127

13. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target / W. Zhang [et al.] // Cancer Commun. – 2020. – Vol. 40, N 2–3. – P. 69–80. https://doi.org/10.1002/cac2.12010

14. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого // А. Д. Таганович [и др.] // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 252–271.

15. 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

References

1. *GLOBOCAN 2020 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No 11. International Agency for Research on Cancer.* Available at : https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf (accessed 09.01.2022).

2. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Waldron W. [et al.]. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute*. Available at : http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008 (accessed 09.01.2022).

3. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M. [et al.]. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016: Table 15.14 NonSmall Cell Cancer of the Lung and Bronchus (Invasive).* Available at : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/ (accessed 09.01.2022).

4. Hamada C., Tanaka F., Ohta M., S. Fujimura, Kodama K., Imaizumi M., Wada H. [et al.]. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafururacil in non-small-cell lung cancer. *Journal* of *Clinical Oncology*, 2005, vol. 23, no. 22, pp. 4999–5006. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.017

5. Ettinger D. S., Wood D. E., Aisner D. L., Akerley W., Bauman J., Chirieac L. R. [et al.]. NCCN Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 504–535. https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050

6. Matsuoka K., Sumitomo S., Nakashima N., Nakajima D., Misaki N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2007, vol. 3, no. 3, pp. 435–439. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.05.014

7. McShane L. M., Altman D. G., Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: what are we missing? *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, vol. 97, no. 14, pp. 1023–1025. https://doi.org/10.1093/jnci/dji193

8. Zamay T. N., Zamay G. S., Kolovskaya O. S., Zukov R. A., Petrova M. M., Gargaun A., Berezovski M. V., Kichkailo A. S. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer. *Cancers*, 2017, vol. 9, no. 11, art. 155. https://doi.org/10.3390/cancers9110155

9. Leuzzi G., Galeone C., Gisabella M., Duranti L., Taverna F., Suatoni P., Morelli D., Pastorino U. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Tumori*, 2016, vol. 102, no. 5, pp. 441–449. https://doi.org/10.5301/tj.5000522

10. Pujol J.-L., Molinier O., Ebert W., Daurès J.-P., Barlesi F., Buccheri G. [et al.]. CYFRA21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *British Journal of Cancer*, 2004, vol. 90, no. 11, pp. 2097–2105. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601851

11. Nolen B. M., Langmead C. J., Choi S., Lomakin A., Marrangoni A., Bigbee W. L., Weissfeld J. L., Wilson D. O., Dacic S., Siegfried J. M., Lokshin A. E. Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer. *Cancer Biomarkers*, 2011–2012, vol. 10, no. 1, pp. 3–12. https://doi.org/10.3233/CBM-2012-0229

12. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 2009, vol. 30, no. 7, pp. 1073–1081. https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127

13. Zhang W., Wang H., Sun M., X. Deng, Wu X., Ma Y., Li M., Shuoa S. M., You Q., Miao L. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target. *Cancer Communications*, 2020, vol. 40, no. 2–3, pp. 69–80. https://doi.org/10.1002/cac2.12010

14. Taganovich A. D., Kovganko N. N., Prokhorova V. I., Got'ko O. V., Derzhavets L. A., Murashko D. I. Chemokines CXCL5, CXCL8 and their receptors CXCR1, CXCR2 – potential biomarkers of non-small cell lung cancer. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* [Laboratory diagnostics. Eastern Europe], 2020, vol. 9, no. 3, pp. 252–271 (in Russian).

15. 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

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 отделом. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: vprohorova@mail.ru

Мурашко Дарья Игоревна – аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: murashkodi@tut.by

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, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: babuka_05@mail.ru

Матусевич Виктор Александрович – канд. биол. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: vixan@tut.by

Information about the authors

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

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

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

Darja I. Murashko – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: murashkodi@tut.by

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

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

Victor A. Matusevich – Ph. D. (Biol.), Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: vixan@tut.by