



Таганович А.Д.¹✉, Ковганко Н.Н.¹, Колб А.В.¹, Мурашко Д.И.¹, Прохорова В.И.²,
Готько О.В.², Державец Л.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого после проведенного лечения на основании использования рутинных показателей лабораторного исследования крови

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Таганович А.Д. – концепция, дизайн исследования, литературный обзор, обработка, написание текста, редактирование; Ковганко Н.Н. – дизайн исследования, написание текста, сбор материала, обработка, редактирование; Колб А.В. – написание текста, редактирование; Мурашко Д.И. – сбор материала, редактирование; Прохорова В.И. – написание текста, редактирование; Готько О.В. – сбор материала, редактирование; Державец Л.А. – сбор материала, редактирование.

Подана: 31.03.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: taganovich@bsmu.by

Резюме

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) представляет собой основную форму рака легкого, притом диагностируемую обычно поздно, когда заболевание проявляется достаточно выраженной клинической картиной и уже имеются метастазы.

Прогноз для пациентов с III стадией НМКРЛ остается плохим. Пациенты с одной и той же TNM-стадией могут иметь разный исход и вероятность рецидива. Одним из подходов к оптимизации эффективности проводимого лечения у пациентов этой категории является возможность предвидеть прогрессирующее развитие онкологического процесса тех из них, которые имеют высокий риск рецидива заболевания.

Цель. Определить возможность использования рутинных лабораторных показателей для предсказания как быстрого, так и медленного рецидива опухоли у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения по результатам одногодичного наблюдения.

Материалы и методы. Обследовано 867 пациентов с впервые диагностированным НМКРЛ III стадии и проведенным хирургическим лечением (объем резекции – R0). Анализировалась длительность безрецидивного периода по результатам наблюдения в течение одного года с помощью графиков Каплана – Майера. В крови пациентов определяли концентрацию форменных элементов крови, С-реактивного белка, альбумина. О взаимосвязи определяемых показателей и их производных с выживаемостью судили с помощью одно- и многофакторной моделей пропорциональных рисков Кокса. Сравнение групп с различным риском рецидива НМКРЛ проводили,



используя Log Rank тест и χ^2 (хи-квадрат). Оценку прогностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью ROC-анализа.

Результаты. Показано, что группа с высокой безрецидивной выживаемостью включает пациентов с T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0, а группа с более коротким безрецидивным периодом – T4N1M0 и T4N2M0. Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития рецидива составила 77%. Для пациентов с высоким риском рецидива выживаемость к концу первого года наблюдения составила 48%. В группе высокого риска концентрация моноцитов (М) (медиана 1,02) и эозинофильных лейкоцитов (Э) (0,30) была существенно выше, чем в группе низкого риска (0,71 и 0,14 соответственно). Различие величины отношения Э/М в группах высокого и низкого рисков безрецидивной выживаемости также было статистически значимым. Специфичность использования уровня М для прогнозирования безрецидивной выживаемости составила 73,0%, Э – 63,1%, Э/М – 72,6%, чувствительность – 54,1%, 84,8% и 75,8% соответственно.

Заключение. Наибольшей эффективностью в предсказании длительности безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ обладает отношение Э/М.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, рецидив, прогноз, клетки крови, альбумин, С-реактивный белок

Tahanovich A.¹✉, Kauhanka N.¹, Kolb A.¹, Murashko D.¹, Prokhorova V.², Got'ko O.², Derzhavets L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Prediction of Recurrence-Free Survival of Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer after Treatment on the Basis of the Use of Run Indicators of Laboratory Blood Test

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tahanovich A. – concept, study design, literature review, text processing, writing, editing; Kauhanka N. – research design, text writing, material collection, processing, editing; Kolb A. – text writing, editing; Murashko D. – collection of material, editing; Prokhorova V. – text writing, editing; Got'ko O. – collection of material, editing; Derzhavets L. – collection of material, editing.

Submitted: 31.03.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: taganovich@bsmu.by

Abstract

Introduction. Most patients with NSCLC (non-small cell lung carcinoma, the main form of lung cancer) are diagnosed, when the disease is advanced and there are metastases. The prognosis for patients with stage III NSCLC remains poor. Patients with the same TNM stage may have different outcomes and relapse rates. One of the approaches to optimizing the effectiveness of the treatment among those patients is the ability to anticipate those who have a high risk of disease recurrence.

Purpose. To investigate the probability of prediction rapid and slow tumor recurrence in patients with stage III NSCLC after treatment using routine laboratory parameters based on the results of a one-year follow-up.

Materials and methods. We examined 867 patients with newly diagnosed stage III NSCLC and surgical treatment (resection volume R0). The duration of the relapse-free period was analyzed based on the results of observation for one year using Kaplan-Meier plots. Blood concentration of cells, C-reactive protein, and albumin were determined. The relationship of the determined indicators and their derivatives with survival was judged using single- and multi-factor Cox proportional hazard models. Comparison of groups with different risk of NSCLC recurrence was performed using the Log Rank test and χ^2 (chi-square). The assessment of the predictive information content of laboratory tests was carried out using ROC analysis.

Results. It was shown that the group with high relapse-free survival included patients with T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0, and the group with a shorter relapse-free period – T4N1M0 and T4N2M0. Survival at the end of the first year for patients with a low risk of recurrence was 77%. For patients at high risk of recurrence, survival at the end of the first year of follow-up was 48%. The concentration of monocytes (M) (median 1,02) and eosinophilic leukocytes (E) (0,30) in the high-risk group was significantly higher than in the low-risk group (0,71 and 0,14, respectively). Different value of E/M ratio in groups of high and low risk of disease-free survival was also statistically significant. The specificity of using the M level for predicting disease-free survival was 73,0%, E – 63,1%, E/M – 72,6%, sensitivity – 54,1%, 84,8% and 75,8%, respectively.

Conclusion. The E/M ratio has the highest efficiency in predicting the duration of the relapse-free period in patients with stage III NSCLC.

Keywords: nonsmall cell lung cancer, recurrence, prognosis, blood cells, C-reactive protein, albumin

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований. В структуре заболеваний, объединенных нозологическим названием «рак легкого», наиболее распространен немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) – 80–85%. Его лечение в большинстве случаев заключается в хирургическом удалении опухоли. Однако 5-летняя выживаемость пациентов после проведенного лечения значительно варьирует: от 36% до 82% [1]. К настоящему времени стадию заболевания, определяемую в соответствии с классификацией TNM (опухоль – метастазы в лимфоузлы – отдаленные метастазы в ткани и органы), считают основным средством для прогнозирования выживаемости после проведенного лечения.

У большинства пациентов НМКРЛ диагностируется поздно, когда заболевание выражено и имеются метастазы. Прогноз для пациентов с III стадией НМКРЛ остается плохим. Медиана выживаемости не превышает 20 месяцев, а 5-летний барьер выживаемости преодолевает не более 20% [2, 3]. При этом пациенты с одной и той же TNM-стадией могут иметь разный исход и вероятность рецидива. Одним из подходов к оптимизации эффективности проводимого лечения у этой категории пациентов является возможность предвидеть прогрессирующее развитие онкологического



процесса у тех из них, которые имеют высокий риск рецидива заболевания. У них имеет место высокий риск сохранения скрытых метастазов после хирургического удаления опухоли, которые, безусловно, способствуют повторному появлению заболевания, то есть тому, что входит в понятие «рецидив».

Ранний прогноз быстрого рецидива после проведенного лечения позволил бы вовремя и целенаправленно провести, помимо хирургического лечения, неоадьювантную и адьювантную терапию. Терапевтическое лечение связано с массой побочных эффектов, однако будучи целенаправленным оно может принести максимальную пользу [4], увеличив выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ. Таким образом, есть необходимость в разработке прогнозных показателей, которые бы позволяли предсказывать рецидив заболевания у пациентов с III стадией с тем, чтобы правильно построить стратегию и тактику их лечения.

К настоящему времени накопилось достаточно аргументов, подтверждающих наличие взаимосвязи между системным воспалением и раком [5]. Воспаление в зоне опухоли причастно к пролиферации и выживанию клеток злокачественной опухоли, ангиогенезу в ткани опухоли и метастазированию [6]. Поэтому внимание исследователей все более привлекают системные воспалительные маркеры в крови, такие как лимфоциты (Л) [7], нейтрофилы (Н), тромбоциты (Тр) [8, 9], С-реактивный белок (С-РБ) [10] и альбумин [11], а также соотношение Н и Л, Тр и Л [12–15], уровня С-РБ и альбумина [16], Тр и альбумина [17] в качестве прогностических маркеров при раке. Интерес к подобным показателям понятен, поскольку количественная и полуколичественная оценка содержания клеток крови – рутинный и относительно недорогой тест, который, как правило, проводится для каждого поступающего в стационар. Поэтому установить прогноз выживаемости пациентов на основании оценки результатов осуществления показателей общепринятых лабораторных тестов составляет актуальную задачу.

Для этих же целей предложен расчет системного иммуновоспалительного индекса (СИВИ), который хорошо зарекомендовал себя в определении стратегии лечения самых разных форм рака [18], а также воспалительного прогностического индекса (ВПИ) [19]. Преимущество использования в диагностическом исследовании всех приведенных показателей лабораторных тестов заключается не только в том, что на их «постановку» требуются небольшие финансовые затраты, но и в обеспечении высокой стабильности и воспроизводимости результатов определения.

Кроме того, для определения показателей наиболее широко используемых (рутинных) лабораторных тестов требуется кровь как наиболее доступный для анализа биологический материал.

Несмотря на большую заинтересованность практических врачей в использовании общепринятых лабораторных тестов в качестве маркеров онкологических заболеваний, в качестве таковых они не смогли найти широкого применения. Это обусловлено отсутствием единого дизайна исследования и критериев стратификации пациентов, невысокими значениями диагностической чувствительности и (или) специфичности [20–22]. Вместе с тем перспективность использования результатов их определения для прогнозирования исхода злокачественного процесса, оценки эффективности проводимого лечения дают основание предположить их изменение в зависимости от риска рецидива.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможность использования наиболее широко применяемых в лабораторной практике (рутинных) показателей для предсказания как быстрого, так и медленного рецидива опухоли у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения по результатам одногодичного наблюдения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 867 пациентов (табл. 1) с впервые диагностированным НМКРЛ III стадии и проведенным хирургическим лечением в период с 01.01.2015 по 31.12.2021 (объем резекции соответствовал R0) анализировалась длительность безрецидивного периода по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил 61 ± 25 лет.

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».

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Анализ клеточного состава крови выполнен на гемализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония) для всех пациентов. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. Определение концентрации С-РБ и концентрации альбуминов в сыворотке крови осуществлено для 539 пациентов на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов.

Индекс СИВИ (SII) рассчитывали по уравнению $\text{Tr} \times \text{H} / \text{Л}$, индекс ВПИ (IPI) рассчитывали как $([\text{C-РБ}] \times \text{H}) / (\text{Л} \times [\text{альбумин}])$ [18, 19]. Системный воспалительный индекс ответа (SIRI) вычисляли по уравнению $\text{H} \times \text{M} / \text{Л}$, где М – моноциты [23].

Оценку взаимосвязи определяемых показателей с выживаемостью осуществляли с помощью одно- и многофакторной моделей пропорциональных рисков Кокса. Для выяснения зависимости длительности безрецидивного периода от времени наблюдения строили графики Каплана – Майера. Сравнение групп с различным риском рецидива НМКРЛ проводили, используя тест Log Rank и χ^2 (хи-квадрат). Для всех

Таблица 1
Распределение пациентов с III стадией НМКРЛ в соответствии с параметрами и степенью дифференцировки опухоли

Table 1
Distribution of patients with stage III NSCLC according to the parameters and degree of tumor differentiation

TNM	Количество пациентов	Количество мужчин	Количество женщин	Grade 1	Grade 2	Grade 3
T1N2M0	96	79	17	33	39	24
T2N2M0	141	117	24	53	51	37
T3N1M0	138	91	47	47	64	27
T4N0M0	101	74	27	37	38	26
T4N1M0	105	67	38	43	40	22
T3N2M0	160	112	48	62	69	29
T4N2M0	126	94	32	43	49	34



имеющихся выборок – Смирнова, Шапиро – Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием программы статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25%–75%). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна – Уитни.

Оценку интегральной диагностической информативности показателей лабораторных тестов, нацеленной на установление вероятности прогноза формирования онкологического процесса, проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Об информативной ценности анализируемых показателей судили на основании расчета значений диагностической чувствительности, диагностической 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 производился 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 как равное 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был сопоставлен уровень клеток и белков крови – участников воспалительного ответа на развивающуюся опухоль в легком с длительностью безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения. Модель пропорциональных рисков Кокса позволяет выявить параметры, которые связаны с безрецидивной выживаемостью. Результаты однофакторного анализа этой модели демонстрируют статистическую значимость такой связи для уровня M и эозинофильных лейкоцитов (Э) (табл. 2).

Поэтому именно эти параметры были использованы в многофакторном анализе, который показывает одинаковую значимость их для выживаемости пациентов (табл. 3). Одновременно с этим результаты многофакторного анализа подтверждают результаты однофакторного анализа о наличии связи, на сей раз – совокупности этих же параметров с безрецидивной выживаемостью ($p < 0,05$).

Общепринятыми критериями диагностической и прогностической ценности того или иного маркера являются пороговое значение, диагностические чувствительность, специфичность и эффективность и др. [15]. Для их определения нами исследована длительность безрецидивного периода с целью выделения групп риска у пациентов с III стадией НМКРЛ. Для этого в расчет принимались только те факторы, которые связаны с развитием опухоли и могут оказывать свое влияние на возникновение рецидива. 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

Таблица 2

Значимость концентрации клеток и белков крови для безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ по результатам анализа одновариантной модели пропорциональных рисков Кокса

Table 2

Significance of the concentration of blood cells and proteins for relapse-free survival of stage III NSCLC patients according to the monovariant Cox proportional hazards model

Показатель	ОР (HR)	95% ДИ	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,371	0,803–2,340	0,247
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,207	1,082–1,324	0,037
Нейтрофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,027	0,876–1,214	0,749
Эозинофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,967	1,173–102,539	0,035
Базофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,037	0,916–1,060	0,338
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,001	0,999–1,003	0,198
Тромбоциты/лимфоциты	0,999	0,996–1,002	0,728
Лимфоциты/моноциты	1,006	0,756–1,339	0,965
Нейтрофильные лейкоциты / лимфоциты	0,915	0,738–1,122	0,379
Альбумин, г/л	0,972	0,887–1,065	0,552
С-РБ, мг/дл	1,076	0,962–1,203	0,195
С-РБ/альбумин	15,391	0,296–599,364	0,174
СИВИ (SII)	0,998	0,997–1,001	0,690
ВПИ (IPI)	0,937	0,428–2,051	0,871
SIRI	0,948	0,772–1,164	0,611

Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – показатель уровня статистической достоверности отношения рисков.

Таблица 3

Значимость уровня эозинофильных лейкоцитов и моноцитов для безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ на основе многовариантной модели пропорциональных рисков Кокса

Table 3

Significance of the level of eosinophilic leukocytes and monocytes for recurrence-free survival of stage III NSCLC patients based on a multivariate Cox proportional hazards model

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,173	1,012–1,334	0,047
Эозинофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,037	1,039–15,035	0,048

Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; p – показатель уровня статистической достоверности.

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 T (рис. 1). Как и ожидалось, безрецидивная выживаемость при III стадии НМКРЛ была значительно ниже у пациентов с наибольшим размером опухоли T4 (более 7 см) (рис. 1). К концу первого года после проведенного оперативного лечения она составила 52%. Меньшему размеру (T1–3) соответствовала более высокая безрецидивная выживаемость пациентов (77–82% соответственно).



У пациентов с III стадией НМКРЛ и отсутствием регионарных метастазов (N0) полученные данные демонстрируют практически такую же безрецидивную выживаемость, как и у пациентов с регионарными метастазами N1–2. К концу первого года разница в выживаемости невелика и достигает 5%.

Стадия III НМКРЛ тоже неоднородна. Как известно, она разделяется на IIIA, IIIB и IIIC стадии [1]. Каждая из них включает несколько сочетаний дескрипторов, различающихся размером опухоли и степенью распространенности регионарных метастазов (табл. 4). Поскольку пациенты с поражением лимфоузлов в контралатеральном легком (N3) не подвергаются хирургическому лечению (все они относятся к IIIC стадии и частично к IIIB), для оценки влияния на выживаемость использовались соответствующие данные пациентов с IIIA и IIIB стадиями НМКРЛ. Согласно графику Каплана – Майера, начиная с 3 месяцев и до года после оперативного лечения, четко прослеживаются два типа безрецидивной выживаемости: высокой для IIIA стадии и низкой для IIIB стадии (рис. 1). Разница между ними составляет 12%. Она существенна и статистически достоверна, о чем свидетельствуют результаты χ^2 при проведении Log Rank теста (7,32; $p < 0,0041$).

По результатам одногодичного наблюдения различной степени дифференцировки клеток опухоли (G1-3) у пациентов с III стадией заболевания соответствовала приблизительно одинаковая безрецидивная выживаемость (рис. 1). Отсутствие значительного влияния степени дифференцировки клеток опухоли на развитие рецидива подтверждается и критерием χ^2 (2,74), значение которого, характеризуя различия выживаемости пациентов, было статистически недостоверным ($p = 0,254$).

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 разную безрецидивную выживаемость пациентов, опухоль легкого у которых характеризуется разным Grade. Действительно исследование 531 пациента с НМКРЛ, проведенное в Японии, привело к заключению о том, что степень дифференцировки опухолевых клеток может служить в качестве критерия оценки риска рецидива заболевания после хирургического лечения, но главным образом на I–II стадиях [24]. В проведенном нами ранее исследовании мы также наблюдали разницу безрецидивной выживаемости пациентов с I–II стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого [25]. Особенностью III стадии является то обстоятельство, что заболевание уже имеет выраженный характер. Можно допустить,

Таблица 4
Деление III стадии НМКРЛ на подтипы в зависимости от размера опухоли T и распространенности регионарных метастазов N

Table 4
Division of stage III NSCLC into subtypes depending on tumor size T and prevalence of regional metastases N

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

что на этом этапе Grade теряет 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. По построенному графику Каплана – Майера (рис. 2) видно, что безрецидивная выживаемость пациентов через год после проведенного лечения разделяется на две группы. Одна характеризуется сравнительно высокой выживаемостью и включает пациентов с T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0, T4N0M0, T3N2M0. В другую группу входят пациенты с более коротким безрецидивным периодом. Она включает T4N1M0 и T4N2M0. Разница выживаемости между этими группами весьма значительна, если судить по результатам Log Rank теста (рис. 2).

Полученные данные послужили основанием для объединения пациентов с перечисленными характеристиками в группы медленного и быстрого риска рецидива заболевания после проведенного лечения. Результаты построения графика Каплана – Майера (рис. 3) в объединенных группах демонстрируют различие, которое значительно превышает приведенную выше разницу выживаемости в зависимости только от размера опухоли T или от наличия регионарных метастазов N, или от степени дифференцировки G, или от стадии A–B. Особенно отчетливо оно проявляется через 3 месяца после проведенного лечения, все время нарастая. Величина χ^2 , характеризующая различия кривых безрецидивной выживаемости для этих групп пациентов с III стадией НМКРЛ, самая большая – 12,98 ($p=0,003$).

В группе высокого риска рецидива опухоли концентрация M (медиана 1,02) и Э (0,30) были существенно выше, чем в группе низкого риска (0,71 и 0,14 соответственно). Разница для этих показателей между группами статистически достоверна (табл. 5). Полученные результаты подтверждают данные анализа модели Кокса, которые также показали связь концентрации M и Э в крови с длительностью безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ после проведенного лечения.

Таким образом, после проведения графического анализа Каплана – Майера и анализа пропорциональных рисков Кокса были отобраны параметры крови, связанные с длительностью безрецидивного периода у пациентов с III стадией НМКРЛ: концентрация M и Э. На основании полученных данных отобранные показатели вовлекались в расчет отношения их концентрации. Различие величины этого отношения в группах высокого и низкого рисков рецидива также было статистически значимым (табл. 5).

Проведена оценка диагностической ценности всех трех показателей для использования их в предсказании безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ. Согласно результатам проведенного ROC-анализа для уровня M была характерна высокая диагностическая специфичность – 73,0% и сравнительно низкая диагностическая чувствительность – 54,1% (рис. 4–6, табл. 6). Для концентрации Э, наоборот, высокой диагностической чувствительности (84,8%) сопутствовала относительно низкая диагностическая специфичность (63,1%). Для результата расчета отношения Э/M значения чувствительности и специфичности были приблизительно одинаковыми, составив 75,8% и 72,6% соответственно.

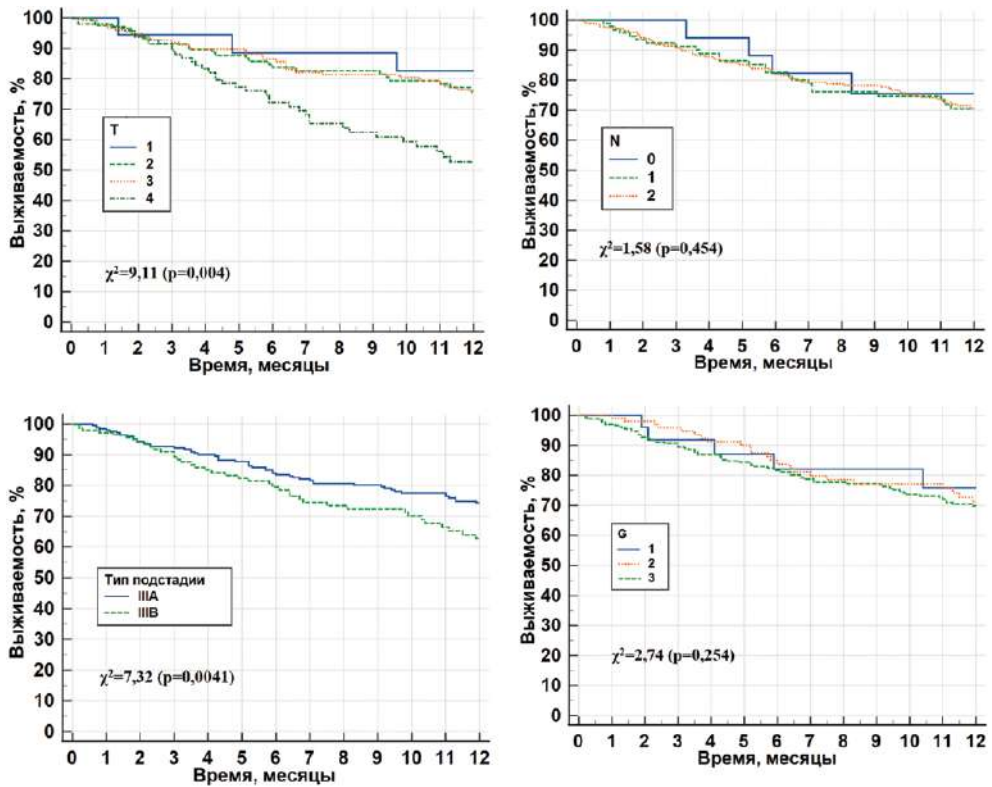


Рис. 1. Одногодичная безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от характеристик опухоли
Fig. 1. One-year relapse-free survival of patients with stage III NSCLC depending on tumor characteristics

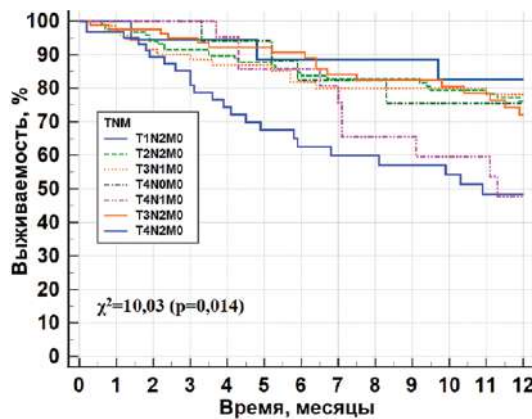


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от размера опухоли и наличия регионарных метастазов
Fig. 2. Relapse-free survival of patients with stage III NSCLC, depending on the size of the tumor and the presence of regional metastases

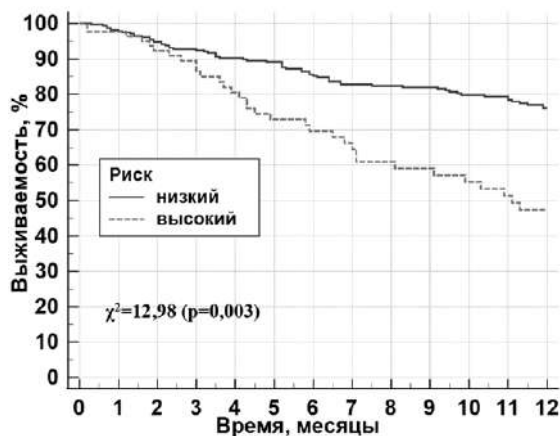


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией НМКРЛ в зависимости от групп риска, сформированных на основе размера опухоли T и наличия регионарных метастазов N
Fig. 3. Relapse-free survival of patients with stage III NSCLC depending on risk groups based on tumor size T and presence of regional metastases N

Таблица 5
Уровень клеток и белков крови у пациентов с III стадией НМКРЛ и различной длительностью безрецидивного периода после проведенного лечения
Table 5

The level of blood cells and proteins in stage III NSCLC patients and different duration of the relapse-free period after treatment

Показатель	Низкий риск, n=636	Высокий риск, n=231	P
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,30 [1,74–2,65]	2,29 [1,95–3,01]	0,311
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,71 [0,578–1,018]	1,02 [0,81–1,21]	0,007
Нейтрофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,77 [3,685–6,048]	5,48 [3,84–6,56]	0,413
Эозинофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 [0,060–0,21]	0,30 [0,13–0,45]	0,018
Базофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,03 [0,02–0,04]	0,04 [0,03–0,06]	0,106
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	305,0 [246,0–371,0]	307,5 [249,0–394,5]	0,742
Тромбоциты/лимфоциты	142,0 [107,875–199,325]	128,35 [109,65–162,75]	0,683
Лимфоциты/моноциты	2,87 [2,13–3,91]	2,41 [2,05–3,01]	0,168
Нейтрофильные лейкоциты / лимфоциты	2,13 [1,588–2,938]	2,12 [1,50–3,07]	0,821
Эозинофильные лейкоциты / моноциты	0,164 [0,0925–0,262]	0,304 [0,17–0,45]	0,012
Альбумин, г/л	43,3 [39,7–45,9]	42,35 [40,45–44,90]	0,804
С-РБ, мг/дл	1,25 [0,23–2,60]	2,18 [1,24–4,60]	0,171
С-РБ/альбумин	0,03 [0,006–0,06]	0,052 [0,03–0,12]	0,177
СИВИ (SII)	689,3 [386,7; 1122,3]	650,6 [401,9; 882,9]	0,884
ВПИ (IPI)	0,058 [0,007; 0,205]	0,111 [0,038; 0,231]	0,261
SIRI	1,57 [1,01; 2,96]	2,10 [1,46; 3,15]	0,267

Примечания: данные представлены как медиана [25%; 75%]. P обозначает достоверность разницы между группами высокого и низкого риска.

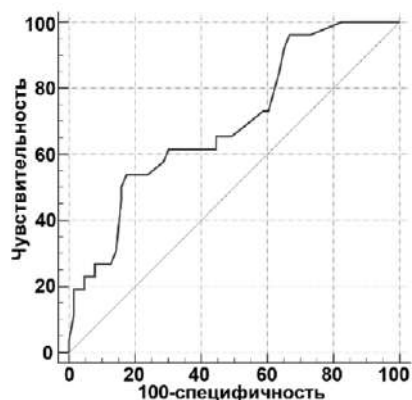


Рис. 4. ROC-кривая чувствительности и специфичности определения концентрации эозинофилов для предсказания безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ

Fig. 4. ROC-curve of sensitivity and specificity for determining the concentration of eosinophils to predict relapse-free survival stage III NSCLC patients

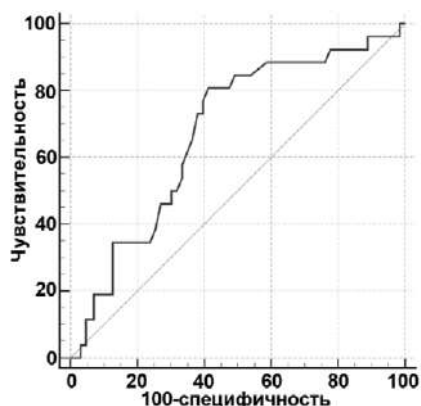


Рис. 5. ROC-кривая чувствительности и специфичности определения концентрации моноцитов для предсказания безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ

Fig. 5. ROC-curve of sensitivity and specificity for determining the concentration of monocytes to predict relapse-free survival stage III NSCLC patients

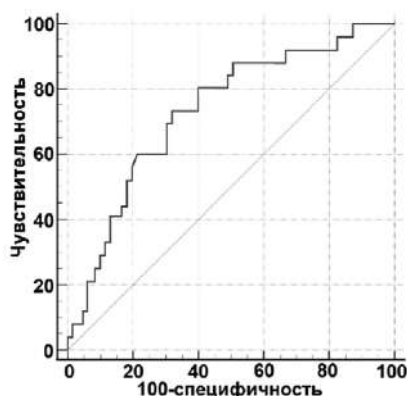


Рис. 6. ROC-кривая чувствительности и специфичности определения соотношения концентрации эозинофильных лейкоцитов и моноцитов для предсказания безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией НМКРЛ

Fig. 6. ROC-curve of sensitivity and specificity for determining the of eosinophilic leukocytes to monocytes concentration ratio to predict the relapse-free survival stage III NSCLC patients

Диагностическая эффективность для этих пороговых значений составила 67,9% для концентрации М, 68,9% для концентрации Э и 74,2% для отношения Э/М. Для последнего показателя относительно большая площадь под ROC-кривой (0,727) соответствует хорошему качеству предложенной модели.

Таблица 6
Диагностическая значимость определения уровня параметров в крови пациентов с низким и высоким риском рецидива
Table 6
Diagnostic significance of determining the level of parameters in the blood of patients with low and high risk of recurrence

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	>0,81	54,1	73,0	49,9	76,2	0,663	67,9
Эозинофильные лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>0,25	84,8	63,1	53,4	89,3	0,681	68,9
Эозинофильные лейкоциты / моноциты	>0,233	75,8	73,6	58,8	85,9	0,727	74,2

Примечания: 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.

С целью проверки работоспособности предложенного предиктора – соотношения Э/М на основе полученного порогового значения 0,233 был построен график Каплана – Майера однолетней безрецидивной выживаемости обследованных пациентов с III стадией НМКРЛ (рис. 7). Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития рецидива (пороговое значение $\leq 0,233$) составила 75%. Для пациентов с высоким риском рецидива (пороговое значение $> 0,233$) выживаемость к концу первого года наблюдения составила 53%, что вполне согласуется с данными, полученными в группах риска, сформированных на основе дескрипторов Т и N (77% для низкого и 48% для высокого риска соответственно).

Хирургическая резекция опухоли является наиболее радикальным методом лечения НМКРЛ. Однако даже если операция выполнена с точки зрения хирурга безупречно и относится к типу R0, 5-летняя выживаемость пациентов после такого лечения значительно отличается – от 36% до 82% [13]. Согласно некоторым исследованиям, для прогноза НМКРЛ имеют значение состояние пациента до операции, статус

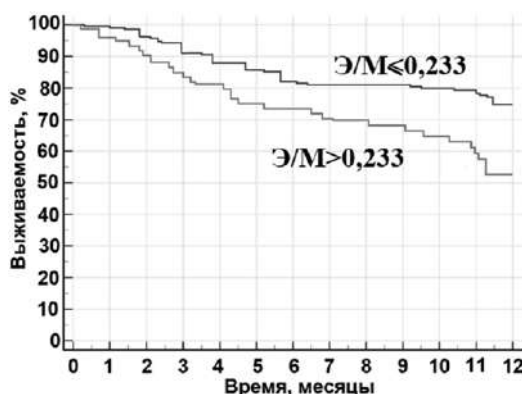


Рис. 7. График Каплана – Майера однолетней безрецидивной выживаемости пациентов с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от значений результата соотношения эозинофильных лейкоцитов и моноцитов
Fig. 7. Kaplan – Meier plot of one-year relapse-free survival of patients with early stages of NSCLC, depending on the values of the result of the ratio of eosinophilic leukocytes and monocytes



курения, возраст, пол, гистопатологический тип опухоли, размеры опухоли, граница резекции, концентрация ракового эмбрионального антигена [26–29]. Однако до настоящего времени прогноз при НМКРЛ основан главным образом на системе TNM.

Сопутствующая развитию опухоли воспалительная реакция мотивировала исследователей к поиску прогностических биомаркеров среди клеток и белков крови – неперенных участников воспаления. В качестве индикаторов этого процесса хорошо известны отношения Н/Л, Тр/Л, Л/М и С-РБ. Было показано, что высокий уровень отношения Н/Л, Тр/Л, С-РБ и низкий – Л/М сопутствуют плохому прогнозу НМКРЛ [30–32]. При этом прогностическая ценность отношения Н/Л была большей по сравнению с Тр/Л [33, 34]. Согласно результатам другого проспективного исследования, наоборот, прогноз НМКРЛ связан с отношением Тр/Л, но не с Н/Л [35]. К такому же выводу пришли другие исследователи при обследовании пациентов с аденокарциномой легкого, подвергшихся радикальной резекции опухоли [36]. Аналогичная противоречивость результатов имеется в оценке прогностического значения С-РБ [37–40].

Подобная неоднозначность мнений побудила нас к собственному когортному исследованию, в данном случае – пациентов с III стадией НМКРЛ, но при условии проведения им резекции опухоли R0. Все они на основании результатов графической статистики Каплана – Майера были разделены на группы высокого и низкого риска рецидива. Между этими группами и проводилось сравнение определяемых показателей. Представляется, что именно такой отбор пациентов позволяет наиболее эффективно анализировать потенциальную пользу тех или иных маркеров для прогноза послеоперационного течения этого заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что для прогнозирования риска рецидива НМКРЛ у пациентов с III стадией заболевания действительно можно использовать рутинные показатели крови. Их три: уровень Э, М и отношение Э/М. Наибольшей прогностической эффективностью обладает отношение Э/М. Все другие определяемые нами кандидаты на эту роль у данной категории пациентов не обладают прогностическим значением. Для выявленного предиктора определены пороговое значение и прогностическая эффективность. В последующих исследованиях целесообразна дальнейшая верификация как на дотерапевтическом этапе, так и на этапах лечения пациентов, чтобы не только прогнозировать развитие опухоли, заболевания в целом, но и оценивать эффективность проводимой терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L. et al. (2019) Cancer statistics, 2019. *Cancer J. Clin.*, vol. 69 (1), pp. 7–34.
2. Evison M. et al. (2020) The current treatment landscape in the UK for stage III NSCLC. *Br. J. Cancer*, vol. 123 (suppl. 1), pp. 3–9.
3. Tokito T. et al. (2019) Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Patients With Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy. *In Vivo*, vol. 33(3), pp. 889–895.
4. Ettinger D.S. et al. (2016) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 14(3), pp. 255–264.
5. Greten F.R., Grivnenkov S.I. (2019) Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, vol. 51(1), pp. 27–41.
6. Gomes M. et al. (2014) The Role of Inflammation in Lung Cancer. In: Aggarwal B., Sung B., Gupta S. (eds) *Inflammation and Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 816. Springer, Basel.
7. Zhang J. et al. (2013) Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer. *Med. Oncol.*, vol. 30(1), pp. 352–357.

8. Song X. et al. (2018) Total lymphocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer with chemoradiotherapy. *Cancer Manag. Res.*, vol. 10, pp. 6677–6683.
9. Suzuki R. et al. (2019) Prognostic significance of total lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in limited-stage small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*, vol. 20(2), pp. 117–123.
10. Agassandian M. et al. (2014) C-Reactive protein and lung diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 53, pp. 77–88.
11. Li X. et al. (2018) Prognostic significance of albumin-globulin score in patients with operable non-small-cell lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25(12), pp. 3647–3659.
12. Takada K. et al. (2020) Clinical significance of preoperative inflammatory markers in non-small cell lung cancer patients: A multicenter retrospective study. *PLoS ONE*, vol. 15 (11), e0241580.
13. Huang Q. et al. (2020) Lung Preoperative platelet-lymphocyte ratio is a superior prognostic biomarker to other systemic inflammatory response markers in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, vol. 99(4), e18607.
14. Zahorec R. (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl. Lek. Listy*, vol. 122(7), pp. 474–488.
15. Zhang H. et al. (2015) Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am. J. Surg.*, vol. 210(3), pp. 526–535.
16. Yang J.R. et al. (2019) Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study. *Sci. Rep.*, vol. 9(1), pp. 8143–8147.
17. Okugawa Y. et al. (2020) Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *Ann. Surg.*, vol. 272(2), pp. 342–51.
18. Yang R. et al. (2018) Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J. Cancer*, 9(18), pp. 3295–3302.
19. Dirican N. et al. (2016) A New Inflammatory Prognostic Index, Based on C-reactive Protein, the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Serum Albumin is Useful for Predicting Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 17(12), pp. 5101–5106.
20. Wang Y. et al. (2019) Prognostic value of a novel scoring system using inflammatory response biomarkers in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Thorac. Cancer*, vol. 10(6), pp. 1402–1411.
21. Cedrés S.A. et al. (2012) Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 14, pp. 864–869.
22. Sylman J.L. et al. (2018) The Predictive Value of Inflammation-Related Peripheral Blood Measurements in Cancer Staging and Prognosis. *Front. Oncol.*, vol. 8, pp. 78–85.
23. Xu L. et al. (2017) Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*, vol. 8(21), pp. 34954–34960.
24. Hidetaka U., Fumihito T. (2012) Prediction of Recurrence after Complete Resection in Patients with NSCLC. *Anticancer Res.*, vol. 32 (9), pp. 3953–3960.
25. Tahanovich A.D. et al. (2022) Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters. *Biochem. (Moscow), Suppl. Ser. B: Biomed. Chem.*, vol. 16(2), pp. 154–163.
26. Yoshino I, Maehara Y. (2007) Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer. *Surg. Today*, vol. 37, pp. 725–734.
27. Tas F. et al. (2013) Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol. Lett.*, vol. 6, pp. 1507–1513.
28. Wainer Z. et al. (2016) Impact of sex on prognostic host factors in surgical patients with lung cancer. *ANZ J. Surg.*, vol. 87, pp. 1015–1020.
29. Greenberg A.K., Lee M.S. (2007) Biomarkers for lung cancer: clinical uses. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 13, pp. 249–255.
30. Yu Y. et al. (2017) Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: a meta-analysis of 7219 patients. *Mol. Clin. Oncol.*, vol. 7, pp. 498–506.
31. Zhao Q. et al. (2016) Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3720 patients. *Int. J. Cancer*, vol. 139, pp. 164–170.
32. Srimunnimit V. et al. (2012) C-reactive protein as a monitor of chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (CML study). *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 95 (suppl 2), pp. 199–207.
33. Wu G. et al. (2015) Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Thor. Cancer*, vol. 6, pp. 275–287.
34. Templeton A.J. et al. (2014) Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.*, vol. 23, pp. 1204–12.
35. Lan H. et al. (2017) Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study. *Oncotarget*, vol. 8, pp. 35301–35310.
36. Sakai T. et al. (2011) A clinical study of the prognostic factors for postoperative early recurrence in patients who underwent complete resection for pulmonary adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 17, pp. 539–543.
37. Shen L. et al. (2011) Clinical significance of C-reactive protein in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chin. J. Oncol.*, vol. 33, pp. 442–445.
38. Shibutani M. et al. (2014) Elevated preoperative serum C-reactive protein levels are associated with poor survival in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, vol. 61, pp. 2236–2240.
39. Ikeguchi M. et al. (2015) New prognostic indicator is useful for predicting the survival of patients with unresectable advanced colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, vol. 62, pp. 859–862.
40. Vander Stok E.P. et al. (2015) The prognostic value of post-operative serum C-reactive protein level for-survival after surgery for colorectal liver metastases. *Acta Chir. Belg.*, vol. 115, pp. 348–355.