



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.006>
УДК 616-006.6:577.121



Таганович А.Д.¹✉, Ковганко Н.Н.¹, Колб А.В.¹, Принькова Т.Ю.¹, Хотько Е.А.¹, Готько О.В.², Царик А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

Значимость определения уровня CYFRA 21-1, рецепторов CXCR1 и CXCR2 в крови для прогнозирования рецидива аденокарциномы легкого (I–II стадии)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Таганович А.Д. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; Ковганко Н.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание текста; Колб А.В. – статистическая обработка данных; Принькова Т.Ю. – статистическая обработка данных; Хотько Е.А. – статистическая обработка данных; Готько О.В. – сбор и обработка материала; Царик А.А. – сбор и обработка материала.

Подана: 24.01.2023

Принята: 27.02.2023

Контакты: taganovich@bsmu.by

Резюме

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) чаще является аденокарциномой (АК). В ходе лечения пациентов при I–II стадиях проводят резекцию опухоли. У части пациентов после операции развивается рецидив.

Цель. Изучить возможность использования до- и послеоперационного уровня концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови, интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах (CXCR1, MFI, гранулоциты); доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, в общей популяции лимфоцитов крови (CXCR2, %, лимфоциты), а также их комбинированной модели для предсказания рецидива после резекции опухоли у пациентов с I–II стадиями АК.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) с впервые диагностированной аденокарциномой легкого I (11) и II (17) стадии. У всех была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции соответственно на автоматическом анализаторе (CYFRA 21-1) и проточном цитометре (рецепторы).

Результаты. Уровень всех определяемых показателей, будучи повышенным до операции, через 3 недели после операции резко снижается до уровня, ниже порогового. У пациентов с развившимся рецидивом опухоли (по данным наблюдения в течение 1 года) первоначальное падение медиан через 3 недели после операции для CYFRA 21-1, CXCR1, MFI гранулоцитов и результата комбинированной модели было выше порогового значения до операции и увеличивалось через 3 и 6 месяцев после нее. Проведение ROC-анализа, построение графиков Каплана – Майера, моделей пропорциональных рисков Кокса показали, что вероятность рецидива

по результатам измерения разницы уровня всех определяемых показателей в период 3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев после операции и последующего ее использования для расчета регрессионного уравнения комбинированной модели можно предсказать с диагностической эффективностью (ДЭ) 80,5%, 83,4%, 88,3% соответственно; диагностической чувствительностью (ДЧ) 83,2%, 82,6%, 89,2% и диагностической специфичностью (ДС) – 77,5%, 89,3%, 87,5% при пороговых значениях (ПЗ) 0,047, 0,096 и 0,141 соответственно.

Выводы. Предварительные результаты имеют высокую информативность в определении вероятности послеоперационного рецидива у пациентов с аденокарциномой I–II стадий. Наиболее высокие предсказательные параметры у комбинированной модели, расчет которой может быть рекомендован для предсказания рецидива.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, послеоперационный рецидив, прогнозирование

Anatoli D. Tahanovich¹✉, Nikolay N. Kauhanka¹, Alexander V. Kolb¹, Tatyana Ju. Prinkova¹, Ekaterina A. Khotko¹, Oksana V. Got'ko², Anastasia A. Tsarik²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

Significance of CYFRA 21-1, CXCR1 and CXCR2 Receptors Blood Levels Determination in Predicting Lung Adenocarcinoma (Stages I–II) Recurrence

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Anatoli D. Tahanovich – study concept and design, literature review, text writing; Nikolay N. Kauhanka – material collection and processing, statistical data processing, text writing; Alexander V. Kolb – statistical data processing; Tatyana Ju. Prinkova – statistical data processing; Ekaterina A. Khotko – statistical data processing; Oksana V. Got'ko – material collection and processing; Anastasia A. Tsarik – material collection and processing.

Submitted: 24.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Contacts: taganovich@bsmu.by

Abstract

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is often represented as adenocarcinoma (AC). In the treatment of patients in stages I–II, the tumor resection is performed. Some patients have recurrences after surgery.

Purpose. To study possibilities of using pre- and postoperative CYFRA 21-1 blood levels, CXCR1 receptor fluorescence intensity in granulocytes (CXCR1, MFI, granulocytes), CXCR2-anchored lymphocytes share in total blood lymphocyte population (CXCR2, %, lymphocytes), and their combined model for predicting recurrence after tumor resection in patients with stages I–II of AC.

Materials and methods. The study involved 28 patients (19 men and 9 women) with newly diagnosed lung AC, stage I (11) and stage II (17). All of them underwent surgical resection of the tumor (the volume of surgery – R0). Indicators levels were measured before treatment and in 3 weeks, and in 3 and 6 months after surgery, respectively, using an automated analyzer (for CYFRA 21-1) and a flow cytometer (for receptors).

Results. The level of all detectable markers, being elevated before surgery, sharply decreased under the threshold value in 3 weeks after surgery. In patients who developed tumor recurrence (according to 1-year follow-up data), the initial decrease in medians at 3 weeks after surgery for CYFRA 21-1, CXCR1, MFI granulocytes, and the combined model result was above the preoperative threshold values and increased at 3 and 6 months after surgery. ROC-analysis, Kaplan – Meier plotting, and Cox proportional hazards models showed that recurrence probability could be predicted with diagnostic efficiency of 80.5%, 83.4%, and 88.3% respectively, by measuring the difference in CYFRA 21-1, CXCR1, MFI in granulocytes and CXCR2 levels (in %) in blood lymphocytes at 3 weeks to 3 months, 3 – 6 months, and 3 weeks to 6 months after surgery, and its subsequent use for calculating the regression equation of the combined model diagnostic sensitivity of 83.2%, 82.6%, and 89.2%, and diagnostic specificity of 77.5%, 89.3%, and 87.5% at threshold values of 0.047, 0.096, and 0.141, respectively.

Conclusions. Preliminary results are highly informative in determining postoperative recurrence probability in patients with stages I–II adenocarcinoma. The combined model has the highest predictive values, and its calculation should be recommended for predicting recurrence.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, postoperative recurrence, prediction

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является ведущей причиной в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1]. У женщин он занимает второе место. В большинстве случаев (80–85%) это немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который на основании гистологического исследования чаще всего является аденокарциномой (АК) (половина всех случаев первично диагностированного рака легкого) [2].

Даже на ранних стадиях 5-летний барьер выживаемости преодолевают только 60–70% пациентов с I стадией НМКРЛ и 35–40% – со II стадией (по классификации TNM). Основой лечения таких пациентов (стадии I–IIIa) служит анатомическая резекция опухоли в ходе хирургического вмешательства. Пациентам, как правило, выполняется операция в объеме R0, что предполагает полное удаление опухолевой ткани. Тем не менее, в ходе послеоперационного наблюдения у 20% пациентов даже при I стадии диагностируется рецидив [3]. Он обусловлен наличием скрытых метастазов или оставшихся опухолевых клеток после резекции.

Мониторинг пациентов с НМКРЛ включает проведение врачебного осмотра каждые 3 месяца в течение первых двух лет после операции [4]. Согласно ему в случае удовлетворительного самочувствия пациента компьютерная томография (КТ) проводится через 6 месяцев и через год после проведенного лечения. По сути это сроки выявления раннего рецидива.

Между тем рецидив может сформироваться и до 6 месяцев или в период 6 месяцев – 1 год после операции. То есть имеется необходимость поиска предикторов, способных служить важным дополнением проводимого мониторинга, чтобы выявлять или предсказывать рецидив опухоли у каждого конкретного пациента после оперативного лечения как можно раньше.

В этом плане исследователями было обнаружено, что концентрации фрагмента 19 цитокератина CYFRA 21-1 и ракового эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови являются важными опухолевыми маркерами в диагностике заболевания и мониторинговании пациентов с раком легкого [5]. Несмотря на то, что были получены и противоположные результаты [6, 7], показано, что оба эти показателя метаболизма опухолевой ткани играют значительную прогностическую роль для общей выживаемости после хирургического лечения пациентов с ранними стадиями рака легкого [8–10]. Однако отсутствовала информация о прогностической роли этих показателей в безрецидивной выживаемости.

Проведенные нами ранее исследования позволили предложить 3 показателя в крови, дооперационный уровень которых дал возможность прогнозировать высокую или низкую безрецидивную выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого [11]. В их число вошли фрагмент 19 цитокератина CYFRA 21-1, плотность расположения рецептора CXCR1 на гранулоцитах (CXCR1, MFI, гранулоциты) и доля лимфоцитов в общей популяции этих клеток в крови, снабженных рецептором CXCR2 (CXCR2, %, лимфоциты). Лигандами для этих рецепторов являются цитокины, которые принимают участие в формировании опухоли. Было показано, что комбинированное их определение в составе сформированного регрессионного уравнения имеет преимущество в качестве прогностического фактора по сравнению с каждым из показателей в отдельности. Эти находки послужили основанием для изучения вышеуказанных показателей для мониторинга рецидива опухоли в течение 1 года после хирургического лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность использования до- и послеоперационного уровня CYFRA 21-1, плотности расположения рецептора CXCR1 в гранулоцитах; доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, в общей популяции лимфоцитов крови, а также их комбинированной модели для предсказания рецидива после резекции опухоли у пациентов с I–II стадиями АК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 2021–2022 гг., у которых впервые диагностирована аденокарцинома легкого I или II стадии. Стадия I была диагностирована у 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины), II стадия – у 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин). Средний возраст пациентов составил $56 \pm 22,5$ года. У всех пациентов была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после операции соответственно. Сведения о развитии рецидива у обследованных пациентов после операции получены на основании данных Канцер-регистра Республики Беларусь (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь).

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 в качестве антикоагулянта. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем.

В образцах сыворотки крови определяли концентрацию CYFRA 21-1 на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции.

Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки (MFI) определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). Для этого в пробирку помещали 100 мкл крови и раствор, содержащий смесь антител с флуоресцентными метками: 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).

Комбинированная модель включала в себя результат регрессионного уравнения (Y) определения трех показателей: X1 – концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X2 – интенсивности флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах (CXCR1, MFI, гранулоциты); X3 – относительного количества рецептора CXCR2 в лимфоцитах (CXCR2, %, лимфоциты) [11]:

$$Y = \frac{\exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)}{1 + \exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)}.$$

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

Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) и диагностической эффективности (ДЭ) 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

В большей части случаев через 3 недели после хирургического удаления опухоли (19 из 28 пациентов) уровень CYFRA 21-1, CXCR1, MFI, гранулоциты, CXCR2, %, лимфоциты, комбинированной модели уменьшается до нормальных величин. У остальных 9 обследованных пациентов уровень этих показателей через 3 недели после оперативного лечения снизился по сравнению с их уровнем до операции, но по-прежнему превышал пороговые значения, рассчитанные нами ранее [11]. Из этих 9 пациентов у 5 в течение года развился рецидив опухоли, диагностированный по результатам КТ. У пациентов с нормализованным после операции уровнем показателей рецидив развился в двух случаях из 19.

Имеющиеся в литературе сведения позволяют сравнить полученные результаты только для CYFRA 21-1. Преобладает мнение, что уровень этого маркера имеет диагностическую и прогностическую ценность при НМКРЛ, и в частности при основном его гистологическом подтипе – аденокарциноме. Наши результаты исследования совпадают с полученными другими исследователями, в частности о том, что концентрация в сыворотке крови этого маркера до и после операции имела коррелятивную

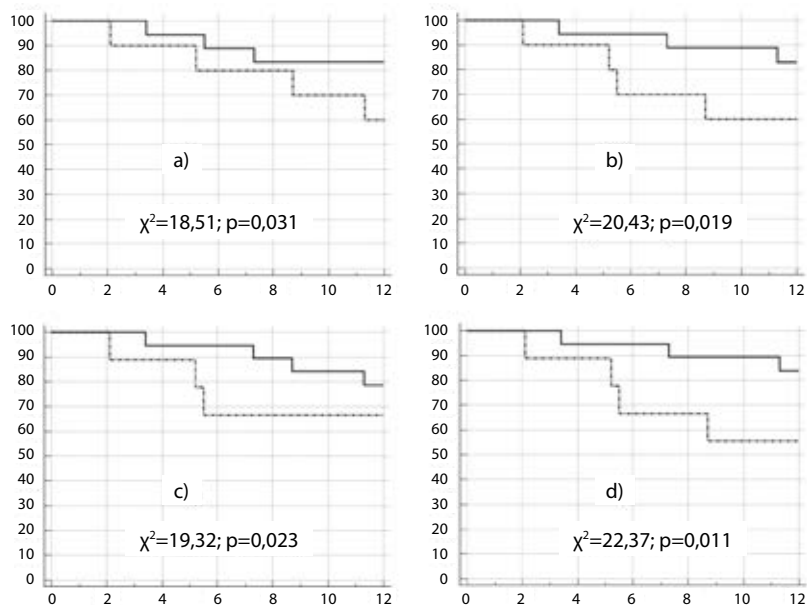


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от уровня показателя через 3 недели после операции: а) CYFRA 21-1, б) CXCR1, MFI, гранулоциты, в) CXCR2, %, лимфоциты, г) комбинированная модель. Горизонтальная ось – время (месяцы); вертикальная ось – безрецидивная выживаемость (%); сплошная линия на графике – низкая вероятность развития рецидива; прерывистая линия – высокая вероятность рецидива
Fig. 1. Recurrence-free survival of patients depending on the indicator level in 3 weeks after surgery: (a) CYFRA 21-1, (b) CXCR1, MFI, granulocytes, (c) CXCR2, %, lymphocytes, (d) combined model. Horizontal axis represents time (months); vertical axis represents recurrence-free survival (%); solid line on the graph represents low probability of recurrence; dashed line represents high probability of recurrence



Таблица 1
Связь уровня определяемых показателей через 3 недели после операции с безрецидивной выживаемостью пациентов с I–II стадией АК (однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса)
Table 1
Relationship between determined indicators levels in 3 weeks after surgery and recurrence-free survival of patients with stage I–II AC (Univariate Cox proportional hazards model)

Показатель, размерность	ОР (95% ДИ)	p
CYFRA 21-1; ПЗ – 3,30 г/л, $\times 10^{-6}$	1,059 (1,003–1,115)	0,043
CXCR1, MFI, гранулоциты; ПЗ – 28,75	1,031 (1,004–1,058)	0,037
CXCR2, лимфоциты; ПЗ – 10,70%	1,028 (1,005–1,051)	0,035
Комбинированная модель; ПЗ – 0,243	1,097 (1,012–1,182)	0,027

Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; p – показатель уровня статистической достоверности отношения рисков, ПЗ – пороговое значение.

связь с послеоперационной выживаемостью пациентов с НМКРЛ I стадии в течение 5 лет наблюдения. Она была наименьшей у тех из них, у которых уровень CYFRA 21-1 был высоким как до, так и после операции [5, 12].

Первые рецидивы в группе пациентов с повышенным послеоперационным уровнем показателей были диагностированы спустя 2 месяца после операции, а с нормальным послеоперационным уровнем – позже, через 3 месяца (рис. 1, табл. 7). В целом безрецидивная выживаемость пациентов с повышенным послеоперационным уровнем показателей значительно ниже, чем у пациентов с нормализованным значением. Об этом свидетельствует величина критерия χ^2 по результатам Log-rank теста.

Уровень показателей через 3 недели после операции имеет связь с риском развития рецидива. Об этом свидетельствуют данные однофакторной модели Кокса (табл. 1). Однако рецидивы развиваются и у пациентов с низким риском рецидива. Их гораздо меньше, но они есть. Поэтому обнаружение связи уровня показателей с риском развития рецидива через 3 недели после операции ограничивает их использование для оценки эффективности проведенного хирургического лечения.

Некоторые исследователи приходят к заключению о том, что важным дополнением результатов до- и послеоперационного определения уровня показателей у пациентов со злокачественными образованиями является динамика его изменения в различные временные периоды после проведенного лечения [13, 14]. Поэтому нами принимался во внимание уровень определяемых показателей в крови не только через 3 недели после операции, но и через 3 и 6 месяцев. Все обследованные пациенты были разделены в зависимости от наличия (n=7) / отсутствия (n=21) рецидива (табл. 2).

Первоначальное (через 3 недели после операции по сравнению с дооперационным уровнем) снижение уровня всех определяемых показателей у части пациентов в дальнейшем сменялось на его подъем (рис. 2).

У пациентов с отсутствием рецидива медианы значений определяемых показателей через 3 недели после хирургического лечения ниже порогового уровня, и в дальнейшем, через 3 и 6 месяцев, они существенно не изменяются. У пациентов с развившимся рецидивом опухоли первоначальное падение медиан через 3 недели после

Таблица 2
Уровень показателей у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия рецидива в течение 1 года после проведенного лечения
Table 2
Indicators levels in patients depending on the presence / absence of recurrence within 1 year after treatment

Показатель, размерность	Рецидив есть/нет	Уровень до операции	Уровень после лечения		
			3 недели	3 месяца	6 месяцев
CYFRA 21-1; ПЗ – 3,30 г/л ×10 ⁻⁶	Нет	3,92 [2,47; 4,23]	2,73 [0,89; 3,71]	2,75 [0,83; 3,20]	2,79 [0,87; 3,63]
	Есть	5,31 [3,71; 6,75]	3,75 ¹ [3,23; 3,89]	4,29 ² [4,21; 4,92]	5,19 ² [5,09; 6,29]
CXCR1, MFI, гранулоциты ПЗ – 28,75	Нет	33,40 [21,80; 42,15]	28,65 [15,75; 31,10]	28,75 [16,65; 41,15]	28,80 [17,25; 41,10]
	Есть	52,80 [39,50; 54,80]	28,95 ¹ [27,70; 30,10]	36,95 ² [35,85; 37,70]	48,95 ² [49,20; 51,50]
CXCR2, %, лимфоциты ПЗ – 10,70	Нет	14,20 [11,00; 20,20]	9,55 [8,05; 11,25]	10,25 [8,10; 15,20]	10,25 [8,80; 16,35]
	Есть	19,20 [17,15; 20,85]	10,65 ¹ [10,20; 10,85]	13,15 ² [12,90; 13,75]	17,20 ² [16,35; 21,05]
Комбинированная модель ПЗ – 0,243	Нет	0,347 [0,257; 0,398]	0,215 [0,183; 0,237]	0,218 [0,173; 0,244]	0,221 [0,181; 0,243]
	Есть	0,527 [0,441; 0,578]	0,254 ¹ [0,235; 0,271]	0,337 ² [0,333; 0,358]	0,492 ² [0,453; 0,497]

Примечания: ПЗ – пороговое значение; ¹ достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; ² достоверные отличия уровня показателей в крови спустя 3 и 6 месяцев после операции по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после операции.

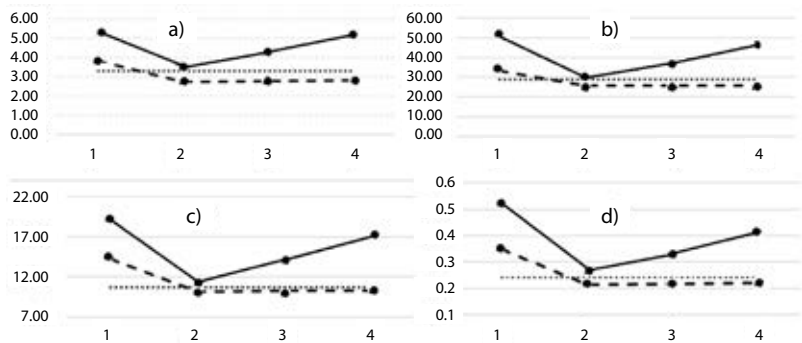


Рис. 2. Динамика изменения уровня показателей у пациентов с АК до и после оперативного лечения в зависимости от наличия/отсутствия рецидива: а) CYFRA 21-1, б) CXCR1, MFI, гранулоциты, в) CXCR2, %, лимфоциты, г) комбинированная модель. На графике: сплошная линия – рецидив; пунктирная линия – нет рецидива; линия из точек – граница нормы. 1 – до операции; 2 – через 3 недели после операции; 3 – через 3 месяца после операции; 4 – через 6 месяцев после операции
Fig. 2. Dynamics of indicators levels in patients with AC before and after surgery depending on recurrence presence/absence: a) CYFRA 21-1, b) CXCR1, MFI, granulocytes, c) CXCR2, %, lymphocytes, d) combined model. On the graph: solid line represents recurrence; dotted line indicates no recurrence; a line of dots is the normal limit. 1 – before surgery; 2 – 3 weeks after surgery; 3 – 3 months after surgery; 4 – 6 months after surgery



операции для CYFRA 21-1, CXCR1, MFI гранулоцитов и результата комбинированной модели оставалось выше порогового значения. Разница по сравнению с уровнем у пациентов без рецидива статистически достоверна (табл. 2). В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев после операции, в этой группе уровень всех анализируемых показателей увеличивался (табл. 2, рис. 2). Разница значений, измеренных спустя 3 и 6 месяцев после операции, по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после операции, достоверна.

Построенные однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса показывают взаимосвязь разницы значений всех показателей через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения с наличием/отсутствием рецидива (табл. 3). Результаты многофакторного анализа подтверждают наличие такой связи, на сей раз для совокупности параметров.

В интервале 3 недели – 6 месяцев коэффициент отношения рисков и в однофакторной, и многофакторной моделях самый высокий. Это свидетельствует о том, что сила связи изменения уровня показателей за этот период с развитием рецидива наибольшая. Между тем разница уровня CYFRA 21-1, плотности рецепторов CXCR1 и доли лимфоцитов с рецептором CXCR2 в период 3 недели – 3 месяца также достоверно связана с развитием рецидива.

В этот период наблюдение за пациентом при удовлетворительном его самочувствии ограничено врачебным осмотром без КТ, что затрудняет выявление рецидива. Поэтому представляется важным определение уровня исследуемых показателей и через 3 недели, и через 3 месяца всем пациентам. Если разница превышает пороговое значение, схему послеоперационного лечения следует подвергнуть коррекции вследствие высокой вероятности развития рецидива опухоли.

Таблица 3
Модель пропорциональных рисков Кокса зависимости безрецидивной выживаемости пациентов с АК от разницы уровня показателей после хирургического лечения
Table 3

Cox proportional hazards model of recurrence-free survival in patients with AC dependence on difference in time-dependent indicator levels after surgery

Показатель	Временной интервал	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	3 нед. – 3 мес.	1,112 (1,003–1,221)	0,034	1,185 (1,002–1,368)	0,037
	3 мес. – 6 мес.	1,208 (1,091–1,325)	0,023	1,231 (1,011–1,451)	0,025
	3 нед. – 6 мес.	1,357 (1,011–1,703)	0,012	1,321 (1,009–1,633)	0,018
CXCR1, MFI, гранулоциты	3 нед. – 3 мес.	1,057 (1,002–1,112)	0,032	1,051 (1,002–1,101)	0,035
	3 мес. – 6 мес.	1,073 (1,004–1,142)	0,025	1,068 (1,003–1,133)	0,026
	3 нед. – 6 мес.	1,102 (1,005–1,413)	0,018	1,095 (1,003–1,187)	0,022
CXCR2, %, лимфоциты	3 нед. – 3 мес.	1,118 (1,063–1,173)	0,029	1,109 (1,015–1,203)	0,033
	3 мес. – 6 мес.	1,215 (1,082–1,348)	0,027	1,201 (1,027–1,375)	0,028
	3 нед. – 6 мес.	1,298 (1,093–1,285)	0,021	1,262 (1,073–1,451)	0,027
Комбинированная модель	3 нед. – 3 мес.	1,351 (1,107–1,595)	0,011	1,311 (1,098–1,524)	0,015
	3 мес. – 6 мес.	1,652 (1,121–2,183)	0,009	1,602 (1,119–2,085)	0,012
	3 нед. – 6 мес.	1,769 (1,137–2,401)	0,007	1,637 (1,102–2,172)	0,009

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

Таким образом, определение уровня исследуемых показателей создает основу для оценки вероятности развития рецидива у пациентов с АК после хирургического лечения. Необходимым требованием для такой оценки является информация о пороговом значении разницы уровня показателей в различные периоды послеоперационного мониторинга и их диагностической ценности. Результаты ROC-анализа, которому подвергались все изучаемые периоды мониторинга, позволили определить эти пороговые значения. Они индивидуальны для каждого из показателей и для каждого времени наблюдения (рис. 3, табл. 4–6).

ДЭ прогноза рецидива по результатам определения разницы уровня каждого из показателей в отдельности через 3 месяца по сравнению с 3 неделями после операции составила 66,3–71,9%. Расчет комбинированной модели в указанные сроки повышает эффективность прогноза до 80,5%. Это значит, что если результат комбинированной модели, рассчитанной на основе разницы уровня, превышает 0,047, то в 84,6% случаев (ПЦПР) у пациента действительно высокая вероятность рецидива

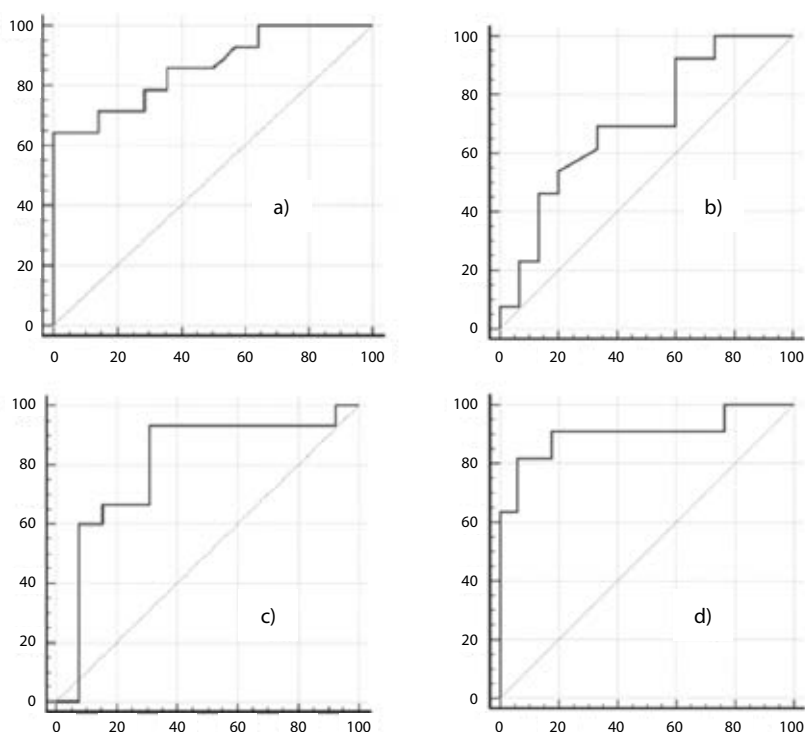


Рис. 3. ROC-кривые для разницы уровня показателей через 3 недели и 3 месяца наблюдения после операции: а) CYFRA 21-1, б) CXCR1, MFI, гранулоциты, в) CXCR2, %, лимфоциты, д) комбинированная модель. Горизонтальная ось – специфичность; вертикальная ось – чувствительность

Fig. 3. ROC-curves for the difference in indicator levels at 3 weeks and 3 months of follow-up after surgery: a) CYFRA 21-1, b) CXCR1, MFI, granulocytes, c) CXCR2, %, lymphocytes, d) combined model. Horizontal axis represents specificity; vertical axis represents sensitivity



Таблица 4

Диагностическая информативность определения разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах и комбинированной модели через 3 нед. и 3 мес. после лечения для прогнозирования развития послеоперационного рецидива при АК

Table 4

Diagnostic informativity of determining the difference in CYFRA 21-1, CXCR1, MFI levels in granulocytes, and CXCR2 levels, in %, in lymphocytes and combined model in 3 weeks and 3 months after the treatment for predicting postoperative recurrence in AC

Показатель/размерность	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	0,95	77,1	63,5	76,9	66,4	0,692	70,4
CXCR1, MFI, гранулоциты	6,30	69,2	62,9	71,8	60,8	0,648	66,3
CXCR2, %, лимфоциты	2,25	73,3	70,2	72,7	70,7	0,691	71,9
Комбинированная модель	0,047	83,2	77,5	84,9	76,2	0,793	80,5

Примечания: здесь и далее: ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; AUC – площадь под ROC-кривой.

опухоли, в то время как при значении уравнения $\leq 0,047$ у 76,2% пациентов (ПЦОР) будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

Разница результатов определения показателей через 3 и 6 месяцев после лечения демонстрирует диагностическую эффективность предсказания рецидива по результатам определения каждого из показателей в отдельности – 69,1–72,5% (табл. 5). Расчет комбинированной модели в указанные сроки повышает такую эффективность до 83,4%. Согласно значениям ПЦПР и ПЦОР, если результат превышает 0,096, то в 84,6% случаев у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении уравнения $\leq 0,096$ у 76,2% пациентов (ПЦОР) будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

Наибольшие изменения уровня показателей наблюдаются через 6 месяцев по сравнению с 3 неделями после операции. При этом изменение уровня каждого из показателей позволяет с ДЭ от 71,8% до 76,9% предсказывать развитие рецидива в течение года после проведенного лечения (табл. 6). Вовлечение изменений индивидуальных показателей в комбинированную модель позволяет повысить предсказание вероятности рецидива (ДЭ 88,3%). Большее изменение уровня показателей через 6 месяцев по сравнению с 3 неделями после оперативного лечения

Таблица 5

Диагностическая информативность разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах и комбинированной модели через 3 и 6 месяцев после лечения для прогноза развития послеоперационного рецидива при АК

Table 5

Diagnostic informativity of difference in CYFRA 21-1, CXCR1, MFI levels in granulocytes, and CXCR2 levels, in %, in lymphocytes and combined model between 3 and 6 months after surgery for predicting postoperative recurrence in AC

Показатель/размерность	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	1,22	78,2	67,9	71,8	74,0	0,722	72,5
CXCR1, MFI, гранулоциты	12,50	68,2	70,3	71,8	67,9	0,667	69,1
CXCR2, %, лимфоциты	5,35	77,1	69,2	72,9	70,4	0,709	71,5
Комбинированная модель	0,096	82,6	89,3	84,6	88,2	0,821	83,4

Значимость определения уровня CYFRA 21-1, рецепторов CXCR1 и CXCR2 в крови для прогнозирования рецидива аденокарциномы легкого (I–II стадии)

Таблица 6
Диагностическая информативность разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах и комбинированной модели через 3 недели и 6 месяцев после лечения для прогноза развития послеоперационного рецидива при АК

Table 6
Diagnostic informativity of difference in CYFRA 21-1, CXCR1, MFI levels in granulocytes, and CXCR2 levels, in %, in lymphocytes and the combined model, between 3 weeks and 6 months after surgery for predicting postoperative recurrence in AC

Показатель/размерность	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	2,32	75,1	78,9	78,9	75,0	0,731	76,9
CXCR1, MFI, гранулоциты	8,50	70,3	73,7	72,8	70,9	0,685	71,8
CXCR2, %, лимфоциты	3,35	80,2	68,4	72,7	76,5	0,713	74,3
Комбинированная модель	0,141	89,2	87,5	84,9	91,7	0,837	88,3

Таблица 7
Уровень определяемых показателей у пациентов и период времени до диагностики послеоперационного рецидива на основании данных компьютерной томографии

Table 7
Indicators levels informativity in patients and the period of time before the diagnosis of postoperative recurrence based on computed tomography data

Пациент	Показатель	До операции	После операции			Время до рецидива, месяцы
			Через 3 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
1	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	3,53	3,15	4,17	5,42	3,4
	CXCR1, MFI, гранулоциты	35,85	27,35	34,15	47,95	
	CXCR2, %, лимфоциты	16,45	10,35	12,85	19,20	
	Комбинированная модель	0,412	0,239	0,331	0,457	
2	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	6,86	3,27	4,39	6,95	7,3
	CXCR1, MFI, гранулоциты	55,40	26,95	36,95	51,45	
	CXCR2, %, лимфоциты	19,20	10,15	13,05	19,20	
	Комбинированная модель	0,527	0,233	0,337	0,499	
3	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	3,40	3,81	4,84	6,11	8,7
	CXCR1, MFI, гранулоциты	50,40	28,95	35,65	48,75	
	CXCR2, %, лимфоциты	19,20	10,05	12,65	18,10	
	Комбинированная модель	0,527	0,234	0,337	0,452	
4	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	7,27	3,75	4,79	6,09	5,2
	CXCR1, MFI, гранулоциты	35,80	31,65	38,45	51,55	
	CXCR2, %, лимфоциты	15,25	10,85	13,35	20,25	
	Комбинированная модель	0,392	0,257	0,316	0,431	
5	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	4,50	3,92	4,95	6,28	2,1
	CXCR1, MFI, гранулоциты	52,80	29,65	36,45	50,45	
	CXCR2, %, лимфоциты	20,10	10,85	13,15	18,95	
	Комбинированная модель	0,583	0,276	0,355	0,498	
6	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	5,30	3,22	4,27	6,59	5,5
	CXCR1, MFI, гранулоциты	53,90	30,25	37,10	50,95	
	CXCR2, %, лимфоциты	21,10	11,35	13,85	21,25	
	Комбинированная модель	0,563	0,282	0,359	0,492	
7	CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	6,40	4,92	5,97	7,29	11,3
	CXCR1, MFI, гранулоциты	55,10	28,65	37,85	52,75	
	CXCR2, %, лимфоциты	21,95	10,65	14,45	21,25	
	Комбинированная модель	0,591	0,241	0,372	0,494	

в сравнении с изменением уровня этих показателей через 6 по сравнению с 3 месяцами имеет более высокую прогностическую информативность каждого из показателей в отдельности.

Если суммировать полученные результаты, послеоперационный мониторинг уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах и комбинированной модели имеет характерную динамику изменения в разное время после радикального удаления опухоли при I–II стадиях АК. Будучи повышенным до операции, после нее он резко снижается. Однако амплитуда снижения зависит от развития рецидива после операции, хотя связь эта не абсолютна.

Превышение порогового значения через 3 недели после резекции опухоли сохраняется у тех пациентов, у которых впоследствии развиваются рецидивы опухоли (табл. 7). В дальнейшем, по мере увеличения срока наблюдения, уровень показателей увеличивается тем больше, чем выше вероятность рецидива. Примечательно, что это увеличение предшествует обнаружению рецидива с помощью компьютерной томографии.

■ ВЫВОДЫ

1. Уровень CYFRA 21-1, плотность расположения рецепторов CXCR1 в гранулоцитах и относительное количество лимфоцитов крови, снабженных рецептором CXCR2, имеют связь с вероятностью послеоперационного рецидива у пациентов с АК I–II стадий.
2. Вероятность рецидива по результатам измерения разницы уровня показателей через 3 недели и через 3 месяца, через 3 и 6 месяцев после операции и последующего расчета регрессионного уравнения комбинированной модели можно предсказать с ДЭ 80,5% (ДЧ – 83,2%, ДС – 77,5% при ПЗ 0,047) и 83,4% соответственно (ДЧ – 82,6%, ДС 89,3% при ПЗ 0,096).
3. ДЭ использования комбинированной модели для разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, MFI в гранулоцитах, CXCR2, % в лимфоцитах крови пациента, измеренного через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 88,3% (ДЧ – 89,2%, ДС – 87,5% при ПЗ 0,141). Это значит, что если результат больше 0,141, то в 84,9% случаев у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении уравнения $\leq 0,141$ у 91,7% пациентов будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

Проведенное исследование нуждается в продолжении на большем количестве наблюдаемых пациентов. В настоящее время работа в этом направлении выполняется.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A., Moiseev P., Levin L., Evmenenko A., Ipaty T. *Cancer in Belarus. Figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2011–2020*. State Institution «National Library of Belarus»; 2022. 442 p. (in Russian)
2. Clark S.B., Alsubait S. *Non Small Cell Lung Cancer*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Wang C.Y., Huang M.S., Huang M.H., Lee H.C., Hsu H.S. Persistently high serum carcinoembryonic antigen levels after surgery indicate poor prognosis in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Surg Res*. 2010;163(2):e45–50. doi: 10.1016/j.jss.2010.04.039
4. Sukonko O., Krasny S. (eds.) *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Clinical protocol*. 2019. Minsk «Professional editions», 613 p. (in Russian)

5. Duan X., Cui Y., Li H., Shi G., Wu B., Liu M., Chang D., Wang T., Kong Y. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I non-small cell lung cancer. *Indian J Cancer*. 2015;52 Suppl 3:E158–163. doi: 10.4103/0019-509X.186564
6. Ma S., Shen L., Qian N., Chen K. The Prognostic Values of CA125, CA19.9, NSE, and SCC for Stage I NSCLC are Limited. *Cancer Biomark*. 2011;10:155–162. doi: 10.3233/CBM-2012-0246
7. Nisman B., Lafair J., Heching N., Lyass O., Baras M., Peretz T. Evaluation of Tissue Polypeptide Specific Antigen, CYFRA 21-1, and Carcinoembryonic Antigen in Non-small Cell Lung Carcinoma: Does the Combined Use of Cytokeratin Markers Give Any Additional Information? *Cancer*. 1998;82:1850–1859. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980515)82:103.0.co;2-r
8. Hanagiri T., Sugaya M., Takenaka M., Oka S., Baba T., Shigematsu Y. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;74:112–117. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.02.001
9. Suzuki H., Ishikawa S., Satoh H., Ishikawa H., Sakai M., Yamamoto T., Onizuka M., Sakakibara Y. Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in c-stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(4):648–52. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.06.032
10. Kozu Y., Maniwa T., Takahashi S., Isaka M., Ohde Y., Nakajima T. Prognostic significance of postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with completely resected pathological-stage I non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:106. doi: 10.1186/1749-8090-8-106
11. Tahanovich A., Kauhanka N., Prohorova V., Murashka D., Gotko O. Predicting the risk of tumor progression in patients with early stages of adenocarcinoma and squamous cell lung carcinoma based on laboratory parameters. *Biomed Khim*. 2021;67(6):507–517. doi: 10.18097/PBMC20216706507. (in Russian)
12. Muley T., Dienemann H., Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA Are Independent Prognostic Factors in 153 Operated Stage I NSCLC Patients. *Anticancer Res*. 2004;24:1953–1956.
13. Yeh J.J., Liu F.Y., Hsu W.H., Wang J.J., Ho S.T., Kao A. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection. *Lung*. 2002;180(5):273–9. doi: 10.1007/s004080000101
14. Al-Shagahin H., Alkotyfan K., Müller H.H., Sesterhenn A.M., Werner J.A. Cyfra 21-1 as a serum tumor marker for follow-up of patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(8):3421–3425.