



Таганович А.Д.¹✉, Ковганко Н.Н.¹, Барабанова Е.М.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

Предсказание рецидива аденокарциномы легкого после проведенного лечения у пациентов с III стадией заболевания на основании результатов сочетанного определения уровня CYFRA 21-1 и клеточного состава крови

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; Барабанова Е.М. – статистическая обработка данных; Готько О.В. – сбор и обработка материала; Царик А.А. – сбор и обработка материала.

Подана: 13.02.2023

Принята: 02.05.2023

Контакты: taganovich@bsmu.by

Резюме

Введение. Аденокарцинома (АК) легкого является одним из основных гистологических типов немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ). В ходе лечения пациентов с III стадией АК проводят резекцию опухоли, сопровождающуюся дополнительными курсами химиотерапии. Несмотря на проведенное лечение у части пациентов развивается рецидив.

Цель. Изучить возможность использования данных мониторинга уровня CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и отношения эозинофилы/моноциты, а также их комбинированной модели до и после проведенного лечения для предсказания рецидива у пациентов с III стадией АК.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента (30 мужчин и 13 женщин) с впервые диагностированной АК легкого III стадии. У 28 пациентов (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0) была проведена хирургическая резекция опухоли (R0) с последующим проведением 4 курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), включавшей винорельбин и цисплатин (В+Ц). У 19 пациентов (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) до операции было проведено 2 курса неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ), включавшей те же препараты, затем выполнена хирургическая резекция опухоли (R0) с последующим назначением 2 курсов АПХТ, включавших В+Ц. Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после лечения соответственно на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе (CYFRA 21-1), проточном цитометре (CXCR1), гематологическом анализаторе (концентрация моноцитов и эозинофильных лейкоцитов).

Результаты. Проведение ROC-анализа, построение моделей пропорциональных рисков Кокса показали, что вероятность рецидива по результатам измерения



разницы уровня CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и отношения эозинофилы/моноциты в период 3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев после лечения и последующего ее использования для расчета регрессионного уравнения комбинированной модели можно предсказать с вероятностью 74,4%, 83,7%, 88,4% соответственно (чувствительность 72,1%, 86,0%, 86,0%, специфичность – 76,7%, 81,4%, 90,7%) при пороговых значениях (ПЗ) 0,061, 0,117 и 0,178 соответственно.

Выводы. Предварительные результаты имеют высокую информативность в определении вероятности рецидива у пациентов с аденокарциномой III стадии. Наиболее высокие предсказательные параметры у комбинированной модели, которая включает значения всех трех показателей. Расчет ее может быть рекомендован для предсказания рецидива.

Ключевые слова: III стадия аденокарциномы легкого, CYFRA 21-1, CXCR1, лечение, вероятность рецидива

Tahanovich A.¹✉, Kauhanka N.¹, Barabanova E.¹, Got'ko O.², Tsarik A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

Prediction of Lung Adenocarcinoma Recurrence after Treatment in Patients with Stage III of the Disease Based on Combined CYFRA 21-1 and Blood Cell Counts

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tahanovich A. – study concept and design, literature review, text writing; Kauhanka N. – material collection and processing, statistical data processing, text writing; Barabanova E. – statistical data processing; Got'ko O. – material collection and processing; Tsarik A. – material collection and processing.

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 02.05.2023

Contacts: taganovich@bsmu.by

Abstract

Introduction. Adenocarcinoma (AC) of the lung is one of the main histological types of non-small cell lung cancer. During the treatment of patients with stage III AC, tumor resection is performed, accompanied by additional courses of chemotherapy. Despite treatment, some patients relapse.

Purpose. To study the possibility of using CYFRA 21-1 level monitoring data, the proportion of lymphocytes carrying CXCR1 receptor, and eosinophil/monocyte ratio as well as their combined model before and after treatment for predicting relapse in patients with stage III AC.

Materials and methods. 43 patients (30 men and 13 women) with primary diagnosed stage III lung AC were examined. Surgical resection of the tumor (R0) was performed in 28 patients (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0) followed by 4 courses of adjuvant polychemotherapy (APCT), which included vinorelbine and cisplatin (V+C). 19 patients (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) underwent 2 courses of adjuvant polychemotherapy

(APCT) prior to surgery with the same drugs, and then surgical resection of the tumor (R0) was performed, followed by 2 courses of APCT including V+C. Indicators levels were measured before the start of treatment and in 3 weeks, 3 and 6 months after treatment, respectively, using an automatic immunochemiluminescent analyzer (CYFRA 21-1), a flow cytometer (CXCR1), and a hematological analyzer (monocytes and eosinophilic leukocytes concentrations).

Results. ROC-analysis and the Cox proportional hazards models built showed that recurrence probability as measured by CYFRA 21-1 levels differences, the proportion of lymphocytes carrying CXCR1 receptor, and eosinophil/monocyte ratio between 3 weeks and 3 months, 3 and 6 months, and 3 weeks and 6 months after treatment and its subsequent use for calculating the regression equation of the combined model could be predicted with a probability of 74.4%, 83.7%, and 88.4%, respectively, (sensitivity 72.1%, 86.0%, and 86.0%; specificity 76.7%, 81.4%, and 90.7%) at threshold values of 0.061, 0.117 and 0.178, respectively.

Conclusions. Preliminary results are highly informative in determining the likelihood of recurrence in patients with stage III adenocarcinoma. The combined model including the values of all three indicators has the highest predictive parameters. Its calculation should be recommended for predicting relapse.

Keywords: III stage of lung adenocarcinoma, CYFRA 21-1, CXCR1, treatment, prediction of recurrence

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в 2020 году было зарегистрировано 2,2 миллиона новых диагнозов рака легкого и 1,8 миллиона умерших пациентов вследствие этого заболевания [1]. Основным его гистологическим типом является немелкоклеточный рак (НМКРЛ). Он включает три подтипа, среди которых преобладает аденокарцинома (АК) [2]. Приблизительно у 30% пациентов с АК диагностируют III стадию [3]. Общая 5-летняя выживаемость при этой стадии составляет 35–45% [4, 5].

Стадия III АК неоднородна и разделяется на IIIA, IIIB и IIIC стадии [1]. Каждая из них включает несколько сочетаний дескрипторов, различающихся размером опухоли и степенью распространенности регионарных метастазов (табл. 1). Пациентам с III стадией АК проводят хирургическое удаление опухоли в объеме оперативного вмешательства R0. Пациенты с поражением лимфоузлов в контралатеральном легком (N3) не подвергаются хирургическому лечению (все они относятся к IIIC стадии и частично к IIIB).

Объем резекции опухоли R0 предусматривает полное удаление опухоли с лимфодиссекцией. Но даже после операции остается высокий риск развития рецидива из-за скрытых метастазов. В ходе послеоперационного наблюдения рецидив диагностируется у 20% пациентов даже при I стадии аденокарциномы [6]. Поэтому пациентам с характеристиками опухоли T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 проводят дополнительно адъювантную (послеоперационную) полихимиотерапию для подавления оставшихся раковых клеток. Для пациентов с характеристиками опухоли



Таблица 1

Деление III стадии рака легкого на подтипы в зависимости от размера опухоли (T) и распространенности регионарных метастазов (N)

Table 1

Division of stage III lung cancer into subtypes depending on tumor (T) size 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

T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 проводится сочетанная неоадьювантная (до операции) и адьювантная полихимиотерапия [7]. При этом у части таких пациентов имеется резистентность к химиотерапии [5]. В результате у пациентов с III стадией несмотря на проводимое лечение уже в первый год после проведенного лечения диагностируется рецидив опухоли на уровне 40%.

Пациентов наблюдают после лечения, проводя каждые 3 месяца в течение первых двух лет врачебный осмотр [7]. В случае удовлетворительного самочувствия пациента компьютерная томография (КТ) проводится через 6 месяцев и через год после лечения. Благодаря этой процедуре выявляется большая часть рецидивов.

Между тем рецидив может развиваться и раньше и протекать бессимптомно. В этом плане большое значение имеет предвидение развития рецидива у каждого конкретного пациента. А для этого должны существовать соответствующие критерии, способные помочь в раннем выявлении рецидива опухоли или его предсказании у пациента после проведенного лечения.

Информативным средством дополнительной диагностики и прогнозирования исхода НМКРЛ служат циркулирующие в крови участники метаболизма опухоли [8]. Их исследование имеет преимущества, связанные с доступностью и минимальной инвазивностью.

Уже несколько десятилетий в литературе дискутируется возможность использования с этой целью концентрации в крови фрагмента 19 цитокератина (CYFRA 21-1), экспрессируемого клетками опухоли, ракового эмбрионального антигена (CEA), антигена плоскоклеточной карциномы (SCC), нейронспецифической енолазы (NSE), тканевого полипептидного антигена (TPA) и других [8]. Оказалось, что при АК лишь CYFRA 21-1 и CEA обладают связью с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с НМКРЛ [3, 9, 10]. Но и она известна только для пациентов с ранними (I–II) стадиями заболевания [9, 11–14]. Пациенты с III стадией обследовались только в смешанной группе с ранними стадиями [3, 15]. То есть информация о прогностической роли лабораторных показателей метаболизма в крови пациентов с III стадией АК легкого отсутствовала.

По итогам проведенных ранее исследований нами были отобраны 3 показателя в крови, уровень которых до начала лечения позволяет прогнозировать безрецидивную выживаемость пациентов с III стадией АК [16]. В их число вошли уровень CYFRA 21-1, доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1 (CXCR1, %, лимфоциты), в общей популяции этих клеток в крови и отношение концентрации эозинофильных лейкоцитов к моноцитам (Э/М). 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 данные послужили основанием для предположения о возможной связи уровня данных показателей с вероятностью развития рецидива после проведенного лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность использования данных мониторинга уровня CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, и отношения Э/М, а также их комбинированной модели до и после проведенного лечения для предсказания рецидива у пациентов с III стадией АК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 43 пациента (30 мужчин и 13 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 III стадии.

Средний возраст пациентов составил 57±19,5 года. У пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 4 курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации винорельбина (В) – 25–30 мг/м² и цисплатина (Ц) – 80 мг/м². У пациентов с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 предварительно было проведено 2 курса неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ), состоящих из комбинации В+Ц, затем выполнена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 2 курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации В+Ц.

Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания последнего курса АПХТ соответственно. Сведения о развитии рецидива у обследованных пациентов после лечения получены на основании данных канцер-регистра Республики Беларусь (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь).

Таблица 2
Распределение пациентов с III стадией НМКРЛ
Table 2
Distribution of patients with stage III non-small cell lung cancer

TNM	Мужчины	Женщины
T1N2M0	8	2
T2N2M0	5	3
T3N1M0	3	1
T3N2M0	1	1
T4N0M0	5	1
T4N1M0	4	3
T4N2M0	4	2



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» (протокол № 2 от 04.10.2020).

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем.

В образцах крови определяли концентрацию клеток на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония).

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

Концентрацию рецептора CXCR1 в клетках лейкоцитарного ряда 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) 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 прогнозирования безрецидивной выживаемости включала в себя результат регрессионного уравнения (Y) определения трех показателей: концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови (X1); относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах (X2); отношение эозинофильных лейкоцитов к моноцитам (X3) [16]:

$$Y = \frac{\exp(-14,022 + 0,539 \times X1 + 1,294 \times X2 + 12,035 \times X3)}{1 + \exp(-14,022 + 0,539 \times X1 + 1,294 \times X2 + 12,035 \times X3)}$$

Оценку взаимосвязи изменения уровня определяемых показателей с безрецидивной 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 (количество действительно развившихся рецидивов у пациентов, у которых значения показателей превысили пороговое значение (ПЗ)), диагностической специфичности (количество пациентов без рецидива, уровень определяемого лабораторного показателя у которых был ниже ПЗ), предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и точности предсказания результата теста среди всех обследованных пациентов (диагностическая эффективность (ДЭ)). 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

Развившиеся рецидивы в течение 1 года после проведенного лечения у пациентов с III стадией АК были сопоставлены с результатом прогноза безрецидивной выживаемости пациентов на основании уровня показателей до начала лечения согласно разработанной ранее комбинированной модели (см. «Материалы и методы»).

В группе с низкой безрецидивной выживаемостью рецидив в течение 1 года после лечения развился у 11 из 13 пациентов, что составляет 84,6% при расчетной, согласно регрессионному уравнению, прогностической ценности положительного результата 90%.

В группу с высокой безрецидивной выживаемостью отнесены 30 пациентов. Рецидив развился у 3 из них. Это свидетельствует о том, что для оставшихся 27 пациентов из 30 был правильно предсказан низкий риск рецидива, что составляет 90,0% при рассчитанной прогностической ценности отрицательного результата 85,0%. Тем самым полученные данные подтверждают работоспособность предложенной ранее мультивариантной прогностической модели.

Через 3 недели после проведенного лечения уровень всех определяемых показателей снижается. Другие исследователи также наблюдали снижение в крови концентрации CYFRA 21-1, CEA, которое, однако, было выражено в неодинаковой степени. У части пациентов она снижалась по сравнению с уровнем до начала лечения, но не достигала пороговых значений [10, 12, 15]. В этих исследованиях у пациентов были ранние стадии НМКРЛ и аденокарциномы. Поэтому им проводилось только хирургическое лечение, и феномен резкого снижения уровня вышеуказанных показателей после операции обусловлен резекцией опухолевой ткани. В нашем исследовании пациентам, помимо хирургического лечения, проводилась неадьювантная и адьювантная терапия, направленная также на уничтожение опухолевых клеток, соответственно, на сокращение их метаболитов.

Для выяснения зависимости амплитуды падения всех определяемых показателей от наличия/отсутствия рецидива заболевания на следующем этапе полученные данные вовлекались в подтверждение такой связи с помощью метода пропорциональных рисков Кокса (табл. 4). Как в случае однофакторной, так и многофакторной моделей все измеряемые показатели статистически достоверно связаны с развитием рецидива.

Вместе с тем полученные нами данные показывают, что из 14 пациентов, у которых развился рецидив, у 9 уровень CYFRA 21-1 через 3 недели хотя и резко снизился, но оставался выше контрольного. У оставшихся 5 пациентов он уменьшился ниже контрольного. Таким образом, рецидив развился не только у пациентов, уровень показателей у которых через 3 недели был выше порогового значения, но и у пациентов, уровень показателя у которых упал ниже порогового значения (табл. 3, 4). При этом у пациентов с развившимся рецидивом опухоли первоначальное снижение медиан через 3 недели после лечения не только осталось выше порогового значения, но и статистически достоверно отличается от пациентов без рецидива (табл. 6).



Таблица 3
Уровень пороговых значений (ПЗ) показателей
Table 3
Threshold level of indicators

Показатель	ПЗ
CYFRA 21-1	3,30
CXCR1, %, лимфоциты	1,90
Э/М	0,368
Комбинированная модель	0,228

Таблица 4
Связь уровня показателей через 3 недели после лечения с безрецидивной выживаемостью
пациентов с III стадией АК (модель пропорциональных рисков Кокса)

Table 4
Relationship between indicators levels in 3 weeks after treatment and relapse-free survival in patients with stage III AC (Cox proportional hazards model)

Показатель	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
CYFRA 21-1	1,072 (1,007–1,137)	0,032	1,067 (1,005–1,129)	0,037
CXCR1, %, лимфоциты	1,052 (1,006–1,098)	0,035	1,048 (1,003–1,093)	0,039
Э/М	1,028 (1,005–1,051)	0,029	1,021 (1,003–1,039)	0,031
Комбинированная модель	1,109 (1,021–1,197)	0,022	1,097 (1,015–1,179)	0,025

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

Таблица 5
Уровень показателей у пациентов и период времени до диагностики рецидива на основании
данных компьютерной томографии
Table 5

Indicators levels in patients and time period before the recurrence diagnosis based on computed tomography data

Пациент	Показатель	Уровень до начала лечения	После окончания лечения			Время до рецидива, месяцы
			Через 3 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
1	Cyfra 21-1	6,59	5,25	6,37	8,01	4,1
	CXCR1, лимфоциты, %	3,80	2,25	2,70	3,40	
	Э/М	0,638	0,367	0,407	0,469	
	Комбинированная модель	0,733	0,247	0,323	0,451	
2	CYFRA 21-1	7,88	3,57	4,72	6,19	4,8
	CXCR1, лимфоциты, %	5,90	2,35	2,75	3,29	
	Э/М	0,638	0,391	0,422	0,48	
	Комбинированная модель	0,635	0,259	0,335	0,461	
3	Cyfra 21-1	5,95	3,12	4,27	5,78	5,2
	CXCR1, лимфоциты, %	3,70	1,85	2,40	3,05	
	Э/М	0,498	0,372	0,401	0,468	
	Комбинированная модель	0,635	0,229	0,313	0,445	

Продолжение таблицы 5

Пациент	Показатель	Уровень до начала лечения	После окончания лечения			Время до рецидива, месяцы
			Через 3 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
4	CYFRA 21-1	7,27	3,61	4,69	6,12	5,3
	CXCR1, лимфоциты, %	4,75	2,25	2,68	3,23	
	Э/М	0,596	0,38	0,412	0,471	
	Комбинированная модель	0,623	0,238	0,311	0,436	
5	CYFRA 21-1	6,51	4,18	5,19	6,62	6,0
	CXCR1, лимфоциты, %	4,35	2,15	2,51	3,10	
	Э/М	0,583	0,389	0,419	0,475	
	Комбинированная модель	0,619	0,249	0,312	0,435	
6	Cyfra 21-1	7,22	3,45	4,62	6,15	6,2
	CXCR1, лимфоциты, %	4,25	2,15	2,79	4,11	
	Э/М	0,596	0,382	0,409	0,468	
	Комбинированная модель	0,681	0,255	0,322	0,450	
7	Cyfra 21-1	7,15	3,59	4,57	5,91	8,3
	CXCR1, лимфоциты, %	3,60	1,75	2,1	2,65	
	Э/М	0,583	0,361	0,386	0,438	
	Комбинированная модель	0,727	0,225	0,287	0,419	
8	Cyfra 21-1	6,38	3,92	4,63	6,05	8,9
	CXCR1, лимфоциты, %	4,15	2,25	2,5	3,05	
	Э/М	0,485	0,365	0,388	0,442	
	Комбинированная модель	0,837	0,233	0,272	0,411	
9	CYFRA 21-1	6,17	3,93	4,61	5,88	9,4
	CXCR1, лимфоциты, %	4,10	2,05	2,38	2,96	
	Э/М	0,568	0,383	0,406	0,442	
	Комбинированная модель	0,615	0,257	0,317	0,429	
10	Cyfra 21-1	5,81	3,27	3,58	4,93	9,5
	CXCR1, лимфоциты, %	3,65	2,35	2,50	3,24	
	Э/М	0,573	0,365	0,388	0,436	
	Комбинированная модель	0,563	0,239	0,278	0,387	
11	CYFRA 21-1	5,99	3,27	4,21	5,76	10,9
	CXCR1, лимфоциты, %	3,80	1,80	2,13	2,71	
	Э/М	0,498	0,377	0,401	0,457	
	Комбинированная модель	0,603	0,235	0,293	0,427	
12	Cyfra 21-1	6,25	3,89	4,34	6,26	11,0
	CXCR1, лимфоциты, %	3,30	1,65	1,83	2,65	
	Э/М	0,589	0,392	0,404	0,475	
	Комбинированная модель	0,415	0,227	0,246	0,399	



Окончание таблицы 5

Пациент	Показатель	Уровень до начала лечения	После окончания лечения			Время до рецидива, месяцы
			Через 3 недели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
13	Cyfra 21-1	7,79	3,22	3,52	4,83	11,1
	CXCR1, лимфоциты, %	3,95	1,65	1,77	2,42	
	Э/М	0,568	0,367	0,379	0,448	
	Комбинированная модель	0,702	0,251	0,287	0,434	
14	CYFRA 21-1	4,11	3,07	4,03	5,63	11,5
	CXCR1, лимфоциты, %	2,45	1,60	1,92	2,67	
	Э/М	0,307	0,363	0,383	0,445	
	Комбинированная модель	0,533	0,223	0,283	0,418	

У 6 пациентов с развившимся рецидивом показатель доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, снизился ниже ПЗ, а у 8 – показатель остался выше ПЗ. Отношение Э/М у 6 из 14 пациентов было равно или меньше ПЗ. У 3 пациентов с развившимся рецидивом в течение 1 года наблюдения значение комбинированной модели было также ниже ПЗ через 3 недели после проведенного лечения (табл. 3, 5).

По данным, полученным в ходе мониторинга уровня определяемых показателей, видно, что у всех пациентов с отсутствием рецидива медианы значений через

Таблица 6

Уровень показателей у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия рецидива в течение 1 года после проведенного лечения

Table 6

Indicators levels in patients depending on presence / absence of relapse within 1 year after treatment

Показатель	Рецидив есть/нет	Уровень до лечения	Уровень после лечения		
			3 недели	3 месяца	6 месяцев
CYFRA 21-1	Нет	4,15 [3,45; 5,11]	2,93 [0,91; 3,78]	2,96 [1,03; 3,79]	2,98 [1,01; 3,81]
	Есть	6,34 [6,03; 7,08]	3,59 ¹ [3,34; 3,85]	4,71 ² [4,33; 4,80]	6,16 ² [5,85; 6,25]
CXCR1, %, лимфоциты	Нет	2,40 [1,70; 3,10]	1,72 [1,00; 2,05]	1,75 [1,00; 2,10]	1,81 [1,05; 2,15]
	Есть	4,22 [3,87; 4,65]	2,1 ¹ [1,86; 2,22]	2,44 ² [2,19; 2,63]	3,03 ² [2,77; 3,19]
Э/М	Нет	0,417 [0,358; 0,459]	0,349 [0,271; 0,379]	0,353 [0,272; 0,385]	0,357 [0,278; 0,392]
	Есть	0,575 [0,515; 0,592]	0,381 ¹ [0,377; 0,387]	0,409 ² [0,401; 0,417]	0,466 ² [0,458; 0,474]
Комбинированная модель	Нет	0,287 [0,218; 0,295]	0,219 [0,169; 0,241]	0,223 [0,173; 0,243]	0,226 [0,174; 0,244]
	Есть	0,617 [0,606; 0,622]	0,243 ¹ [0,235; 0,255]	0,311 ² [0,297; 0,315]	0,435 ² [0,429; 0,441]

Примечания: 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 по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после проведенного лечения.

3 и 6 месяцев после лечения существенно не изменяются по сравнению с уровнем через 3 недели (табл. 6). В то же время у всех пациентов с развившимся рецидивом уровень анализируемых показателей через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения увеличивался. Разница через 6 месяцев по сравнению с уровнем показателя через 3 месяца и через 3 месяца по сравнению с уровнем показателя через 3 недели статистически достоверна. Эти данные согласуются с полученными другими исследователями [12, 15].

Различия прослеживаются как для абсолютных значений уровня определяемых показателей в указанные сроки, так и в случае разницы между этими значениями. Имеет место ее неуклонный рост у пациентов с развившимся рецидивом в течение периода наблюдения (табл. 7). В то же время у пациентов без рецидива разница уровня в 3 недели, 3 месяца и 6 месяцев после лечения минимальна и не существенна.

Отношения рисков как в случае однофакторных, так и многофакторных моделей Кокса для разницы значений каждого из показателей и каждого из сравниваемых интервалов времени после лечения пациентов статистически достоверны (табл. 8). 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 и других показателей и в период 3 недели – 3 месяца также достоверно связана с развитием рецидива.

Таблица 7
Разница уровня показателей у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия рецидива в течение 1 года после проведенного лечения
Table 7
Difference in indicators levels in patients depending on presence/absence of relapse within 1 year after treatment

Показатель	Наличие рецидива	До лечения – 3 нед. после лечения	Интервал после лечения		
			3 нед. – 3 мес.	3 мес. – 6 мес.	3 нед. – 6 мес.
CYFRA 21-1 ПЗ – 3,30	Нет	1,29 [0,93; 2,09]	0,02 [0,01; 0,97]	0,03 [0,01; 1,18]	0,04 [0,01; 1,32]
	Есть	2,69 [2,38; 3,73]	0,85 ¹ [0,38; 1,15]	1,48 ² [1,31; 1,59]	2,35 ² [2,07; 2,72]
CXCR1, %, лимфоциты ПЗ – 1,90	Нет	1,30 [1,00; 1,80]	0,02 [0,01; 0,38]	0,03 [0,01; 0,58]	0,03 [0,01; 0,68]
	Есть	1,87 [1,58; 1,93]	0,32 ¹ [0,19; 0,43]	0,63 ² [0,57; 0,78]	0,96 ² [0,81; 1,12]
Э/М; ПЗ – 0,368	Нет	0,131 [0,109; 0,216]	0,003 [0,001; 0,023]	0,02 [0,001; 0,067]	0,003 [0,001; 0,78]
	Есть	0,208 [0,161; 0,218]	0,027 ¹ [0,019; 0,033]	0,059 ² [0,042; 0,070]	0,086 ² [0,076; 0,094]
Комбинированная модель ПЗ – 0,228	Нет	0,204 [0,109; 0,276]	0,003 [0,001; 0,033]	0,003 [0,001; 0,111]	0,003 [0,001; 0,151]
	Есть	0,429 [0,389; 0,497]	0,034 ¹ [0,018; 0,053]	0,128 ² [0,118; 0,137]	0,182 ² [0,155; 0,191]

Примечания: 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 по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после проведенного лечения.



Таблица 8

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

Table 8

Cox proportional hazards model for dependence of relapse-free survival in patients with AC on post-treatment time-dependent indicators levels differences

Показатель	Временной интервал	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
		ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
CYFRA 21-1	3 нед. – 3 мес.	1,121 (1,011–1,231)	0,039	1,115 (1,009–1,221)	0,035
	3 мес. – 6 мес.	1,217 (1,093–1,341)	0,027	1,209 (1,012–1,406)	0,022
	3 нед. – 6 мес.	1,389 (1,115–1,663)	0,017	1,317 (1,037–1,597)	0,016
CXCR1, %, лимфоциты	3 нед. – 3 мес.	1,028 (1,002–1,054)	0,035	1,026 (1,002–1,050)	0,033
	3 мес. – 6 мес.	1,055 (1,003–1,107)	0,027	1,052 (1,003–1,101)	0,024
	3 нед. – 6 мес.	1,099 (1,004–1,194)	0,019	1,093 (1,004–1,182)	0,021
Э/М	3 нед. – 3 мес.	1,037 (1,002–1,072)	0,031	1,032 (1,002–1,062)	0,029
	3 мес. – 6 мес.	1,043 (1,003–1,083)	0,029	1,041 (1,003–1,079)	0,027
	3 нед. – 6 мес.	1,058 (1,005–1,111)	0,023	1,055 (1,005–1,105)	0,022
Комбинированная модель	3 нед. – 3 мес.	1,217 (1,099–1,335)	0,015	1,211 (1,095–1,327)	0,014
	3 мес. – 6 мес.	1,259 (1,101–1,417)	0,012	1,227 (1,093–1,361)	0,011
	3 нед. – 6 мес.	1,327 (1,135–1,519)	0,011	1,319 (1,102–1,536)	0,009

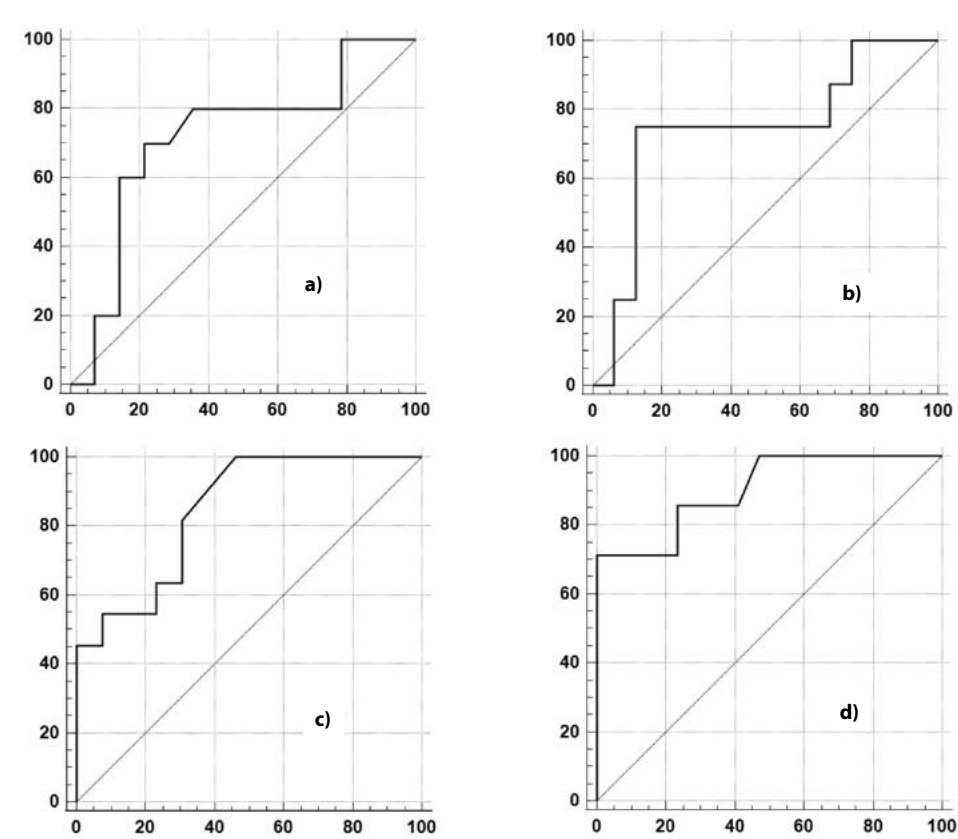
Примечания: ОР – отношение рисков; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал; р – показатель уровня статистической достоверности отношения рисков.

Динамика разницы исследуемых показателей в различный период времени после лечения создает основу для оценки вероятности развития рецидива у пациентов с АК. Необходимым требованием для такой оценки является информация о пороговом значении разницы уровня показателей в различные периоды мониторинга после проведенного лечения и об их диагностической ценности. Такие данные получены в ходе проведения ROC-анализа (см. рисунок, табл. 9–11).

Диагностическая эффективность прогноза рецидива по результатам определения разницы уровня каждого из показателей в отдельности через 3 месяца по сравнению с 3 неделями после проведенного лечения составила от 60,5% (Э/М) до 69,8% (CYFRA 21-1). Расчет комбинированной модели в указанные сроки повышает эффективность прогноза до 74,4%. Это значит, что если результат комбинированной модели, рассчитанной на основе разницы уровня превышает 0,061, то в 81,4% случаев (ПЦПР) у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении уравнения $\leq 0,061$ у 67,4% пациентов (ПЦОР) будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

Разница результатов через 3 и 6 месяцев после лечения демонстрирует более высокую ДЭ предсказания рецидива по результатам определения каждого из показателей в отдельности: 67,4% (Э/М), 74,4% (CXCR1) и 76,7% (CYFRA 21-1) (табл. 10). Для комбинированной модели ДЭ выросла до 83,7%. Значения ПЦПР и ПЦОР составили соответственно 79,1% и 88,4%.

Наибольшие изменения разницы уровня показателей наблюдаются через 6 месяцев по сравнению с 3 неделями после проведенного лечения. Для каждого из показателей это позволяет с ДЭ от 74,4% до 81,4% предсказывать развитие рецидива



ROC-кривые для разницы уровня показателей через 3 недели и 3 месяца наблюдения после проведенного лечения: а) CYFRA 21-1, б) CXCR1, %, лимфоциты, в) Э/М, d) комбинированная модель. Горизонтальная ось – специфичность; вертикальная ось – чувствительность
ROC-curves for the difference in indicators levels at 3 weeks and 3 months of follow-up after treatment: a) CYFRA 21-1, b) CXCR1, %, lymphocytes, c) E/M, d) combined model. Horizontal axis – specificity; vertical axis – sensitivity

Таблица 9
Диагностическая информативность определения разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, %, лимфоциты, Э/М и комбинированной модели через 3 недели – 3 месяца после лечения для прогноза развития рецидива при АК
Table 9
Diagnostic informativeness of determining the difference in the level of CYFRA 21-1, CXCR1, %, lymphocytes, E/M and the combined model between 3 weeks and 3 months after the treatment for predicting AC relapse development

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1	0,97	76,7	67,4	79,1	62,8	0,676	69,8
CXCR1, %, лимфоциты	0,30	69,8	65,1	72,1	62,8	0,658	67,4
Э/М	0,023	67,4	55,8	62,8	58,1	0,588	60,5
Комбинированная модель	0,061	72,1	76,7	81,4	67,4	0,721	74,4

Примечания: здесь и далее: ПЗ – пороговое значение показателя; ДЧ – чувствительность; ДС – специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; AUC – площадь под ROC-кривой; ЭФ – эффективность.



Таблица 10

Диагностическая информативность разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, %, лимфоциты, Э/М и комбинированной модели через 3 и 6 месяцев после лечения для прогноза развития рецидива при АК

Table 10

Diagnostic informativeness of the difference in the levels of CYFRA 21-1, CXCR1, %, lymphocytes, E/M and the combined model between 3 and 6 months after treatment for predicting AC relapse development

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1	1,31	79,1	74,4	81,4	72,1	0,738	76,7
CXCR1, %, лимфоциты	0,50	72,1	76,7	69,8	79,1	0,719	74,4
Э/М	0,050	69,8	65,1	72,1	62,8	0,643	67,4
Комбинированная модель	0,117	86,0	81,4	79,1	88,4	0,812	83,7

Таблица 11

Диагностическая информативность разницы уровня CYFRA 21-1, CXCR1, %, лимфоциты, Э/М и комбинированной модели через 3 недели и 6 месяцев после лечения для прогноза развития рецидива при АК

Table 11

Diagnostic informativeness of the difference in the levels of CYFRA 21-1, CXCR1, %, lymphocytes, E/M and the combined model in 3 weeks and 6 months after treatment for predicting AC relapse development

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1	2,28	79,1	83,7	76,7	86,0	0,795	81,4
CXCR1, %, лимфоциты	0,80	76,7	81,4	74,4	83,7	0,761	79,1
Э/М	0,072	72,1	76,7	69,8	79,1	0,719	74,4
Комбинированная модель	0,178	86,0	90,7	83,7	93,0	0,853	88,4

в течение года после проведенного лечения (табл. 11). Вовлечение изменений индивидуальных показателей в комбинированную модель позволяет повысить эффективность прогноза до 88,4%. Большее изменение уровня предикторов через 6 месяцев по сравнению с 3 неделями после оперативного лечения в сравнении с изменением уровня этих показателей через 6 по сравнению с 3 месяцами имеет более высокую прогностическую ценность каждого из предикторов в отдельности и особенно – комбинированной модели.

■ ВЫВОДЫ

1. Превышение ПЗ для уровня CYFRA 21-1 или доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR1, или отношения эозинофилы/моноциты у пациентов с III стадией АК после резекции и химиотерапевтического лечения позволяет предсказать наличие рецидива у них с точностью от 60,5% (Э/М) до 81,4% (CYFRA 21-1).
2. Результаты измерения у пациентов с АК разницы уровня показателей через 3 недели и 3 месяца, через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения и последующего расчета регрессионного уравнения комбинированной модели позволяют предсказать наличие рецидива с вероятностью 74,4% (ДЧ – 72,1%, ДС – 76,7% при ПЗ 0,061) и 83,7% соответственно (ДЧ – 86,0%, ДС 81,4% при ПЗ 0,117).

3. ДЭ результата использования комбинированной модели, включающей разницу уровня CYFRA 21-1, доли лимфоцитов с рецепторами CXCR1 в общей популяции лимфоцитов и отношение концентрации эозинофилов к концентрации моноцитов в крови пациента, измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, составляет 88,4% (ДЧ – 86,0%, ДС – 90,7% при ПЗ 0,178). Это значит, что если результат больше 0,178, то в 86,0% случаев у пациента действительно высокая вероятность рецидива опухоли, в то время как при значении уравнения $\leq 0,178$ у 90,7% пациентов будет правильно предсказано отсутствие рецидива.

Как известно, при удовлетворительном самочувствии пациента наблюдение за ним в период до 6 месяцев после лечения заключается во врачебном осмотре без КТ, что ограничивает более раннее выявление рецидива. Поэтому представляется важным определение уровня CYFRA 21-1, а также доли лимфоцитов с рецепторами CXCR1 в общей популяции лимфоцитов и отношения концентрации эозинофилов к концентрации моноцитов в крови пациента с III стадией аденокарциномы через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания лечения. Если разница расчетных значений комбинированной модели в указанные интервалы времени превышает пороговое значение, стандартную схему лечения следует подвергнуть коррекции в связи с высокой вероятностью рецидива опухоли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saad M.I., Rose-John S., Jenkins B.J. ADAM17: An Emerging Therapeutic Target for Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1218. doi: 10.3390/cancers11091218.
2. Zhai Y., Hui Z., Men Y., Luo Y., Gao Y., Kang J., Sun X., Wang J. Combined neat model for the prognosis of postoperative stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2020;11(9):2610–2617. doi: 10.1111/1759-7714.13585.
3. Muley T., He Y., Rolny V., Wehnl B., Escherich A., Warth A., Stolp C., Schneider M.A., Meister M., Herth F.J., Dayyani F. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2019;130:194–200. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.017.
4. Bao Y., Hui Z. Review for N2 Sub-staging in Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2022;25(12):870–876. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.53. (in Chinese)
5. Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8. doi: 10.5334/aogh.2419.
6. 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.
7. Sukonko O., Krasny S. (eds) *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Clinical protocol*. 2019. Minsk; "Professional editions", 613 p. (in Russian)
8. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2016;245:40–5. doi: 10.1080/00365513.2016.1208446.
9. Jiao Z., Cao S., Li J., Hu N., Gong Y., Wang L., Jin S. Clinical Associations of Preoperative and Postoperative Serum CEA and Lung Cancer Outcome. *Front Mol Biosci*. 2021;8:686313. doi: 10.3389/fmolb.2021.686313.
10. Wen H., Lin X., Sun D. Gender-specific nomogram models to predict the prognosis of male and female lung adenocarcinoma patients: a population-based analysis. *Ann Transl Med*. 2021;9(22):1654. doi: 10.21037/atm-21-5367.
11. Ozeki N., Fukui T., Taniguchi T., Usami N., Kawaguchi K., Ito S., Sakao Y., Mitsudomi T., Hirakawa A., Yokoi K. Significance of the serum carcinoembryonic antigen level during the follow-up of patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):687–92. doi: 10.1093/ejcts/ezt424.
12. Sawabata N., Maeda H., Yokota S., Takeda S., Koma M., Tokunaga T., Ito M. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA non-small cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favorable prognosis. *Cancer*. 2004;101(4):803–9. doi: 10.1002/cncr.20421.
13. 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.
14. Yamazaki M., Ishikawa H., Kunii R., Tasaki A., Sato S., Ikeda Y., Yoshimura N., Hashimoto T., Tsuchida M., Aoyama H. A combination of preoperative CT findings and postoperative serum CEA levels improves recurrence prediction for stage I lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2015;84(1):178–184. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.10.009.
15. 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.
16. Tahanovich A., Kauhanka N., Murashka D., Kolb A., Prokhorova V., Got'ko O., Derzhavets L. Preoperative blood markers for prediction of recurrence-free survival after surgical treatment of patients with stage III lung adenocarcinoma. *Klin Lab Diagn*. 2022;67(11):640–646. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-640-646 (in Russian)