



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.025>
УДК 616.24-006-089



Лясников К.А.✉, Шляхтунов Е.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие мРНК сурвивина (BIRC5), как маркер прогноза у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–II стадии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лясников К.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста; Шляхтунов Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Этические аспекты: исследование одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также этическим комитетом УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Подана: 08.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: Hitman7506@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить прогностическое значение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), экспрессирующих ген сурвивина (BIRC5), у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–II стадии.

Материалы и методы. В исследование было включено 66 пациентов с резектабельным НМРЛ I–IIB (pT1–3N0–1M0) в возрасте $60,7 \pm 8,17$ года. Среди пациентов было 17 женщин (25,76%) и 49 мужчин (74,24%). Всем пациентам были выполнены радикальные операции. Исследование экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках проводилось в день операции, через 3 месяца после операции. Исследование экспрессии было произведено при помощи РТ-ПЦР, была исследована нормализованная экспрессия гена BIRC5 в ЦОК.

Результаты. Через 3 месяца после радикальной операции положительная экспрессия сурвивина была выявлена у 22 (33,3%) из 66 пациентов с НМРЛ I–II стадии ($M \pm m$) – $0,652 \pm 0,17$ (min – 0,001; max – 2,918).

Выявлена взаимосвязь между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (>35 мм) ($p=0,024$), стадией ($p=0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p=0,04$).

Безрецидивная выживаемость в среднем составила 38,3 мес., с индивидуальными колебаниями от 3 до 56,3 мес.

Общая выживаемость в среднем составила 51,7 мес., с индивидуальными колебаниями от 8,4 до 56,3 мес.

Выводы. Определение экспрессии гена сурвивина BIRC5 в обогащенном образце периферической крови является достоверным идентификатором ЦОК и маркером минимальной остаточной болезни. Сохранение в периферической крови пациентов после радикальной операции по поводу НМРЛ IA–IIB стадии ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, способствует высокому риску метастазирования и сокращает безрецидивную выживаемость.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, циркулирующие опухолевые клетки, сурвивин, факторы риска

Liasnikau K., Shliakhtunou Ya.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Circulating Tumor Cells Expressing Survivin (BIRC5) mRNA as a Prognosis Marker in Radically Operated Patients with Stage I–II Non-Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Liasnikau K. – development of the concept and design of the study, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation; Shliakhtunou Ya. – development of the concept and design of the study, editing.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and medicines: the work was carried out in accordance with the research plan of the educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University". The authors did not receive financial support from drug manufacturing companies.

Ethical aspects: the study was approved by the Ethics Committee of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, as well as the Ethics Committee of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: Hitman7506@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the prognostic value of circulating tumor cells (CTCs) expressing the survivin gene (BIRC5) in radically operated patients with stage I–II non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The study included 66 patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) I–IIB (pT1–3N0–1M0) aged 60.7±8.17 years. Among the patients there were 17 women (25.76%) and 49 men (74.24%). All patients underwent radical surgery. The study of survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs was carried out on the day of surgery, 3 months after surgery. The expression study was carried out using RT-PCR, and the normalized expression of the BIRC5 gene in CTCs was examined.

Results. 3 months after radical surgery, positive expression of survivin was detected in 22 (33.3%) of 66 patients with stage I–II NSCLC ($M\pm m$) 0.652 ± 0.17 (min – 0.001; max – 2.918). A relationship was found between the presence of survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs and the size of the primary tumor (>35 mm) ($p=0.024$), stage ($p=0.004$) and involvement of regional lymph nodes ($p=0.04$).

Relapse-free survival averaged 38.3 months, with individual variations from 3 months to 56.3 months.

Overall survival averaged 51.7 months, with individual variations from 8.4 months to 56.3 months.

Conclusions. Determination of survivin gene BIRC5 expression in an enriched peripheral blood sample is a reliable identifier of CTCs and a marker of minimal residual disease. The persistence of CTCs expressing survivin mRNA in the peripheral blood of patients after radical surgery for stage IA–IIB NSCLC contributes to a high risk of metastasis and reduces relapse-free survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, circulating tumor cells, survival, risk factors

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является основной причиной смертности от рака как у мужчин, так и у женщин в возрасте 50 лет и старше, вызывая гораздо больше смертей, чем рак молочной железы, рак простаты и колоректальный рак вместе взятые [1].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2019 г. было выявлено 4438 случаев рака легкого, что соответствует 3-му месту (8,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями.

В большинстве случаев немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) выявляется при значительном местном или метастатическом распространении. Прогноз заболевания главным образом зависит от стадии опухолевого процесса на момент постановки диагноза, тем не менее, 5-летняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет менее 26% [2].

Диагностика НМРЛ на стадии местнораспространенного или метастатического процесса и вследствие этого крайне плохой прогноз [3] диктуют необходимость поиска биомаркеров, которые сделали бы возможными выявление НМРЛ на ранних стадиях, оценку прогноза и определение потенциальных мишеней для персонализированной терапии.

Наиболее эффективным методом лечения рака легкого остается хирургический. Тем не менее, несмотря на накопленный опыт, все еще многим пациентам операция не приносит желаемого результата.

Несмотря на радикальное лечение, у 30–55% пациентов наступает рецидив, преимущественно в виде отдаленного метастазирования, что позволяет предположить раннюю диссеминацию опухолевых клеток [4].

Имеются данные о том, что у определенной категории пациентов без клинически обнаруживаемых отдаленных метастазов на момент постановки диагноза и после операции могут развиваться микрометастазы.

Таким образом, присутствие опухолевых клеток в организме, которые не могут быть обнаружены при использовании современных методов диагностики, применяющихся для определения стадии опухолевого процесса у онкологических

пациентов после удаления первичной опухоли, определяется как минимальная остаточная болезнь (МОБ) [5].

В связи с этим перспективным направлением является обнаружение в крови пациентов с НМРЛ циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), которые выделяются из первичной опухоли в периферический кровоток и играют центральную роль в метастатическом распространении рака легкого, что в конечном итоге является причиной прогрессирования данного заболевания и смерти пациентов [6]. Более глубокое понимание механизмов диссеминации циркулирующих опухолевых клеток открывает перспективные возможности для разработки методов, способствующих ранней диагностике рака легкого и мониторингу лечения.

Применение их в качестве жидкостной биопсии путем простого взятия периферической венозной крови является перспективным направлением для оценки опухолевой эволюции и мониторинга статуса пациента на этапах специального лечения [7].

Поскольку большинство видов злокачественных опухолей имеют эпителиальное происхождение, наиболее распространенным маркером, используемым для идентификации ЦОК, являются молекулы клеточной адгезии (ЕрСАМ), «универсальный» эпителиальный маркер рака [8].

Многие исследования продемонстрировали, что ЦОК при раке молочной железы и простаты являются ЕрСАМ-положительными. Была подтверждена их прогностическая ценность как на ранней, так и на метастатической стадии [9, 10].

Несмотря на имеющиеся сомнения относительно того, подходят ли технологии на основе ЕрСАМ для обнаружения всех ЦОК, многочисленные исследования продемонстрировали потенциальную ценность ЕрСАМ-положительных ЦОК в клинической практике.

В 2021 г. группой авторов во главе с Wankhede D. был опубликован метаанализ, посвященный изучению роли ЦОК как прогностического биомаркера при резектальном НМРЛ [11].

Было продемонстрировано, что статус ЦОК+ оказывал негативное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Таким образом, ЦОК могут быть многообещающим прогностическим биомаркером смертности и рецидивов на ранних стадиях НМРЛ [11].

В настоящее время метод ПЦР-анализа [5] приобрел большую популярность благодаря своей доступности и достаточно низкой стоимости. С использованием различных модификаций ПЦР возможно определение экспрессии опухоль-ассоциированных генов как в первичной опухоли, так и в циркулирующих опухолевых клетках. Ряд генов (BIRC5, Erb-B2/Her2-Neu) могут рассматриваться в настоящее время как маркеры МОБ [12], что порождает необходимость детальных исследований.

Ген сурвивина (BIRC5) расположен на длинном плече 17-й хромосомы, что приводит к кодированию белка из 142 аминокислот. Сурвивин является членом семейства белков – ингибиторов апоптоза (IAP), имеет двойную клеточную функцию как ингибитор апоптоза и как регулятор митоза.

Сурвивин экспрессируется во многих эмбриональных тканях, а также в большинстве злокачественных опухолей: легких, толстой кишки, молочной железы, желудка. Однако в здоровых дифференцированных тканях он либо не обнаруживается, либо выражен на очень низком уровне, поэтому можно сделать вывод о том, что ген



антиапоптотического белка сурвивина BIRC5 можно рассматривать в качестве одного из перспективных биомаркеров для идентификации ЦОК [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить прогностическое значение ЦОК, экспрессирующих ген сурвивина (BIRC5), у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–II стадии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное нерандомизированное исследование были включены 66 пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого I–IIB (pT1–3N0–1M0) стадии, которые проходили лечение в период с января 2019 г. по декабрь 2020 г. в онкологическом торакальном отделении УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Средний возраст пациентов (M±SD) составил 60,7±8,17 года, с индивидуальными колебаниями от 34 до 78 лет. Среди пациентов преобладали мужчины – 49 (74,24%) человек, женщин – 17 (25,76%).

Большинство опухолей были категории pT2A (48,5%), с отсутствием регионарных метастазов pN0 – 80,3%, со средней и низкой степенью дифференцировки G2–G3 – 74,5%, в основном без лимфовенозной стромальной инвазии LVSI– (81,8%). Наиболее часто встречалась IB стадия (36,36%), реже IIA стадия – 4,54%. Аденокарцинома встречалась в 62,1% случаев.

Характеристики опухолевого процесса и морфологические характеристики опухоли у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Характеристика опухолевого процесса у пациентов, включенных в исследование (n=66)
Table 1
Characteristics of the tumor process in patients included in the study (n=66)

Показатели	Количество пациентов (%)
T1A	2 (3)
T1B	12 (18,2)
T1C	12 (18,2)
T2A	32 (48,5)
T2B	5 (7,6)
T3	3 (4,5)
N0	53 (80,3)
N1	13 (19,7)
IA стадия	23 (34,85)
IB стадия	24 (36,36)
IIA стадия	3 (4,54)
IIB стадия	16 (24,25)
Пневмонэктомия	2 (3)
Лоб-билобэктомия	64 (97)

Таблица 2
Клинико-морфологическая характеристика первичной опухоли группы исследования (n=66)
Table 2
Clinical and morphological characteristics of the primary tumor of the study group (n=66)

Признак	Варианты	Значения	
		абс.	%
Морфологическое строение	Плоскоклеточный рак	21	31,8
	Аденокарцинома	41	62,1
	Прочие типы	4	6,1
Степень дифференцировки	G1	22	33,3
	G2–3	44	66,7
Лимфовенозная сосудистая инвазия	LVSI+	12	18,2
	LVSI–	54	81,8
Размер опухоли (мм)	меньше 35	49	74,2
	35 и более	17	25,8

Всем пациентам в группе с первичным НМРЛ были выполнены радикальные операции в объеме пневмонэктомии – 2 (3%) и лобэктомии-билобэктомии – 64 (97%).

Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

После окончания специального лечения пациентов наблюдали в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года – каждые 6 месяцев, далее – 1 раз в год.

У пациентов до операции, а также через 3 месяца после операции исследовались образцы периферической крови на наличие циркулирующих опухолевых клеток путем взятия периферической крови из локтевой вены утром натощак в объеме 5 мл в стерильную вакуумную пробирку с K2ЭДТА для последующего обогащения и выделения ЦОК. Образцы крови хранились при 4 °С до исследования. Кровь использовалась для анализа в день ее забора.

Обогащение и выделение ЦОК проводились с использованием технологии экспресс-выделения опухолевых клеток из цельной крови на основе ковалентно связанных антител для CD326 на немагнитную полимерную матрицу крупных микросфер с последующей изоляцией ЦОК по размеру (S-pluriBeadMaxiReagentKitandanti-human CD326 S-pluriBead, Германия). Выделение мРНК из лизированных, обогащенных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО «СИВитал», Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую применяли в последующем для анализа экспрессии гена в режиме реального времени. Для анализа экспрессии гена BIRC5 использовали оригинальные разработанные тест-системы для определения транскрипции кДНК сурвивина (BIRC5) методом ПЦР в реальном времени (ООО «СИВитал», Беларусь). В качестве референсного гена во всех случаях использовался ген «домашнего хозяйства» с-ABL. Результаты исследования выражались как отношение экспрессии гена-мишени к референсному гену.

Учитывая уникальность технологии обогащения и выделения ЦОК, уже само определение экспрессии референсного гена с-ABL подтверждало наличие в образце клеток, экспрессирующих на своей поверхности EpCAM (CD 326). Качественная

оценка и количественная характеристика нормализованной экспрессии гена BIRC5 позволяли идентифицировать ЦОК и оценить их фенотип и функциональную активность. Все этапы ПЦР-исследования выполнялись на оборудовании Bio Rad, США.

Статистика

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программного обеспечения SPSS (версия 21, США), STATISTICA (версия 10, США) и включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Shapiro – Wilk. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го (LQ) и 75-го (UQ) квартилей. Сравнение категориальных переменных проводилось по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2), по качественному бинарному – с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости.

Общая и безрецидивная выживаемость определялись методом Каплана – Майера. Критерии различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались значения общей и безрецидивной выживаемости по методу Каплана – Майера. Сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия χ^2 .

Сравнение групп по отдаленным результатам лечения проводилось также по величине относительного риска смерти от онкологического заболевания. Рассчитывались отношения рисков (OR), 95%-ный доверительный интервал отношения рисков и уровень значимости различных рисков. Относительный риск и его 95%-ный доверительный интервал вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, влияющих на риск неблагоприятного исхода, проведен моновариантный анализ по всем отдельным показателям. Показатели, связанные с риском, с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ включены в качестве предикторов в мультивариантную модель.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании периферической крови пациентов с верифицированным первичным неметастатическим НМРЛ IA–IIB стадии утром перед операцией мРНК-BIRC5 положительные ЦОК были выявлены у 36 пациентов из 66 обследованных, что составило 54,5%.

В ЦОК-положительных образцах, полученных до операции, определялась экспрессия гена сурвивина со средним значением ($M \pm Me$) $0,691 \pm 0,15$ (min – 0,001; max – 4,3017).

Положительные мРНК-BIRC5 ЦОК через 3 месяца после операции определялись у 22 пациентов из 66, что составило 33,3%. Необходимо отметить, что в ЦОК-положительных образцах определялась экспрессия сурвивина со средним значением ($M \pm Me$) $0,652 \pm 0,17$ (min – 0,001; max – 2,918), достоверно ниже предоперационного уровня.

Выполнен корреляционный анализ уровня экспрессии таргетного гена в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.

Получены прямые корреляции между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (>35 мм) ($p=0,024$), стадией ($p=0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p=0,04$).

К концу 3 лет наблюдения прогрессирование заболевания наступило у 17 (25,7%) пациентов. Прогрессирование заболевания было выражено в появлении отдаленных метастазов в печени (5,8%), в надключичных и медиастинальных лимфатических узлах (35,3%), в легких (23,5%), в костях (11,7%), в головном мозге (23,5%). Безрецидивная выживаемость в среднем составила 38,3 мес., с индивидуальными колебаниями от 3 до 56,3 мес. Графики выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 3
Экспрессия гена BIRC5 в циркулирующих опухолевых клетках до начала лечения и через 3 месяца после окончания специального лечения

Генетическая сигнатура ЦОК	Значение показателей							
	Mean	n	%	Med	Min	Max	LQ	UQ
BIRC5 до операции	0,691	36	54,5	0,228	0,001	4,3017	0,004	1,111
BIRC5 через 3 месяца после операции	0,652	22	33,3	0,412	0,001	2,918	0,002	0,113

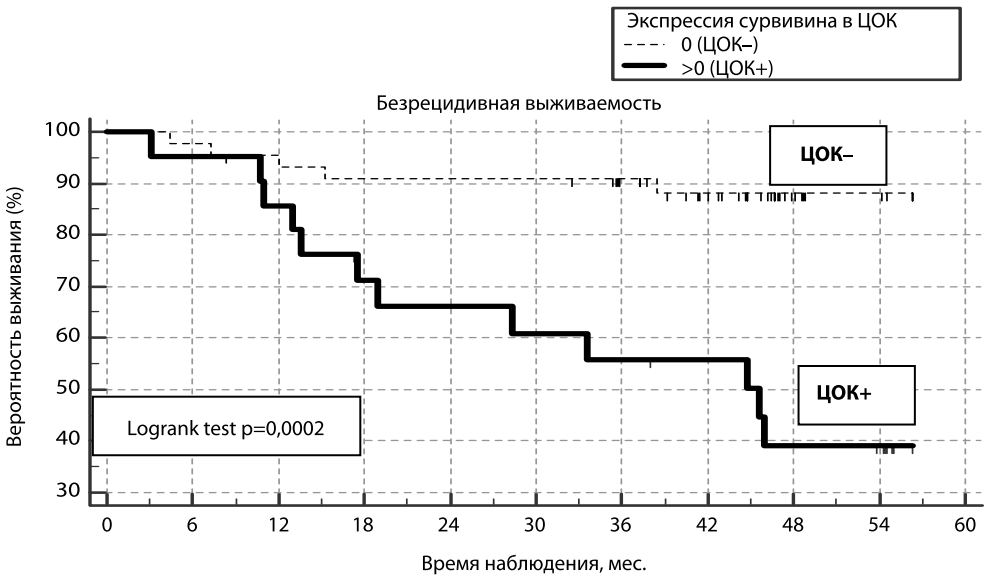


Рис. 1. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов, страдающих НМРЛ IА–IВ стадии
Fig. 1. Relapse-free survival rates depending on the expression of survivin (BIRC5) mRNA in CTCs in patients suffering from stage IА–IВ NSCLC

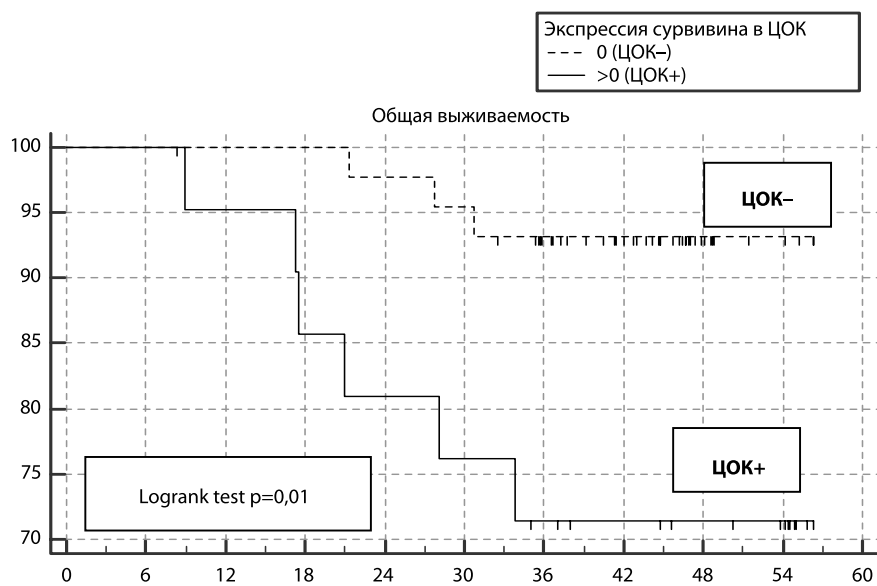


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК у пациентов, страдающих НМРЛ IA–IIB стадии
Fig. 2. Overall survival rates depending on the expression of survivin (BIRC5) mRNA in CTCs in patients suffering from stage IA–IIB NSCLC

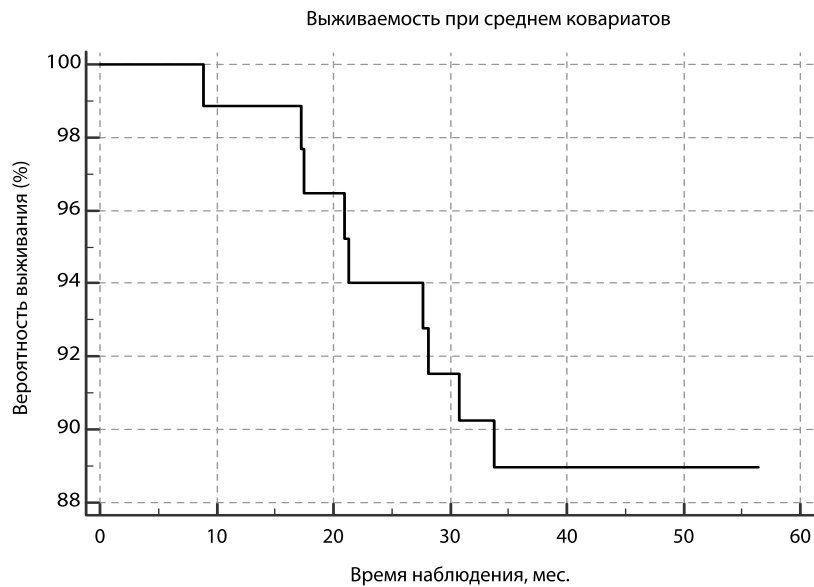


Рис. 3. Анализ факторов риска общей выживаемости у пациентов с экспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции (n=66)
Fig. 3. Analysis of risk factors for overall survival in patients with survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs 3 months after surgery (n=66)

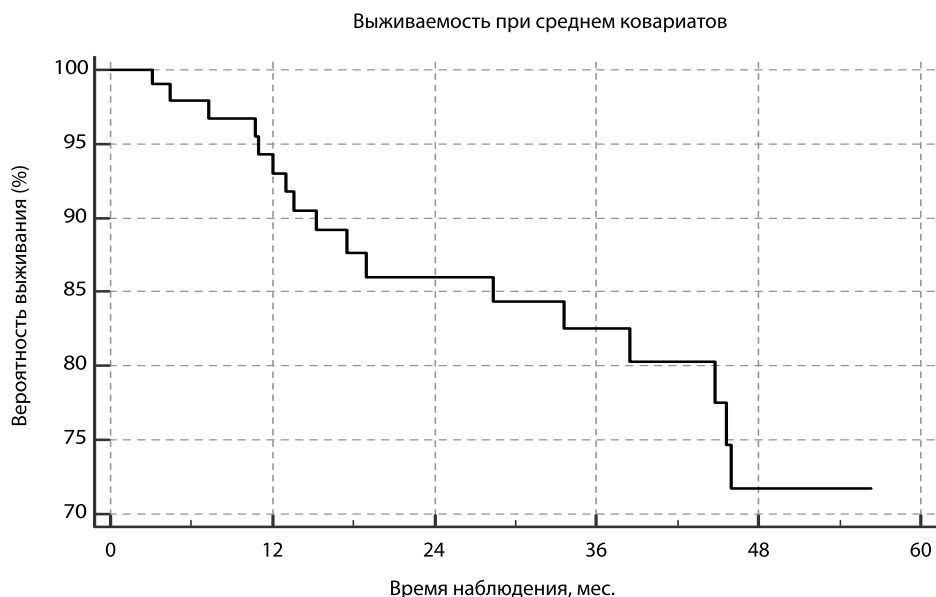


Рис. 4. Анализ факторов риска безрецидивной выживаемости у пациентов с экспрессией мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции (n=66)
Fig. 4. Analysis of risk factors for disease-free survival in patients with survivin (BIRC5) mRNA expression in CTCs 3 months after surgery (n=66)

На рис. 3 видно, что экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции оказывает значимое влияние на общую выживаемость пациентов с НМРЛ ($p=0,02$).

Из 66 пациентов группы исследования в течение 3 лет умерло от прогрессирования заболевания 9 человек (13,6%), общая выживаемость в среднем составила 51,7 мес., с индивидуальными колебаниями от 8,4 до 56,3 мес.

При оценке факторов риска по Коксу (рис. 4) установлено, что экспрессия мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК через 3 месяца после операции оказывает значимое влияние на безрецидивную выживаемость при НМРЛ ($p<0,006$).

Данные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия сурвивина в ЦОК, изолированных у пациентов через 3 месяца после операции, является негативным фактором прогноза и отражает клиническое течение заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью выявления ЦОК на ранних стадиях НМРЛ является определение пациентов с высоким риском рецидива после операции с целью выбора оптимальной стратегии лечения и последующего наблюдения.

Несмотря на радикальное хирургическое лечение, более 20% пациентов, имеющих по общепринятым критериям ранние стадии заболевания, подвержены рецидиву и в конечном итоге умирают от прогрессирования немелкоклеточного рака легкого [9]. В связи с этим все больше данных свидетельствуют о том, что циркулирующие

клетки, которые поступают из первичной опухоли в кровоток с момента начала злокачественного процесса, являются одной из основных причин раннего рецидива у радикально оперированных пациентов с НМРЛ [9].

В исследовании Cao W. et al. была изучена прогностическая роль циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих сурвивин, после радикальной операции у пациентов с раком желудка. Оценка экспрессии сурвивина в ЦОК проводилась с помощью ОТ-ПЦР. Из 98 обследованных пациентов 45 (45,9%) были положительными по мРНК сурвивина. Экспрессия мРНК сурвивина коррелировала со стадией опухолевого процесса ($p < 0,001$), метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,009$) и степенью дифференцировки ($p = 0,001$). Было продемонстрировано, что стадия опухолевого процесса и наличие ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, были независимыми прогностическими факторами безрецидивной выживаемости ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно) [14].

Как уже отмечалось, в 2021 г. группой авторов во главе с Wankhede D. был опубликован метаанализ, посвященный изучению роли ЦОК как прогностического биомаркера при резектабельном НМРЛ [11].

Было продемонстрировано, что статус ЦОК в значительной степени предсказывает показатели выживаемости пациентов с НМРЛ на ранней стадии. В частности, статус ЦОК+ оказывал негативное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, независимо от времени и источника забора крови (кровь из легочной вены или периферического кровотока), методов обнаружения ЦОК и продолжительности наблюдения. Кроме того, было установлено, что стадия опухолевого процесса была связана со статусом ЦОК, при этом пациенты с III стадией с большей вероятностью были ЦОК-положительными [11].

По результатам нашего исследования положительные мРНК-BIRC5 ЦОК через 3 месяца после операции определялись у 22 пациентов, что составило 33,3%. Также были получены прямые корреляции между наличием экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в ЦОК и размером первичной опухоли (> 35 мм) ($p = 0,024$), стадией ($p = 0,004$) и поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,04$).

Таким образом, ЦОК могут быть многообещающим прогностическим биомаркером смертности и рецидивов на ранних стадиях НМРЛ.

Кроме обнаружения и количественного подсчета ЦОК, большое значение имеет их функциональная характеристика, которая необходима для оценки прогноза и стратификации пациентов для последующего адъювантного лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиапоптотический белок сурвивин является высокочувствительным и специфичным опухолевым маркером при НМРЛ.

Определение экспрессии гена сурвивина BIRC5 в обогащенном образце периферической крови является достоверным идентификатором ЦОК и маркером минимальной остаточной болезни.

Сохранение в периферической крови пациентов после радикальной операции по поводу НМРЛ IA–IIB стадии ЦОК, экспрессирующих мРНК сурвивина, способствует высокому риску метастазирования и сокращает безрецидивную выживаемость.

Определение уровня экспрессии мРНК сурвивина (BIRC5) в циркулирующих опухолевых клетках через 3 месяца после оперативного лечения позволяет повысить

точность прогнозирования возможного исхода заболевания у пациентов с НМРЛ IA–IIB стадии и может использоваться в качестве дополнительного критерия для выделения пациентов группы риска метастазирования после радикальной операции с целью персонализации адъювантной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. *Cancer statistics*, 2023. Published: 12 January 2023. Available at: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
2. Runowicz C.D., Leach C.R., Henry N.L. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:611–35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809
3. Johnson D.H., Schiller J.H., Bunn P.A. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol*. 2014;32:973–82. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1228
4. Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W., Townsend E.R. Disease Recurrence after Resection for Stage I Lung Cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1997;12:380–384. doi: 10.1016/S1010-7940(97)00198-X
5. Kasimir-Bauer S., Hoffmann O., Wallwiener D., Kimmig R., Fehm T. Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in primary breast cancer patients with circulating tumor cells. *Breast Cancer Res.* 2012;14(1):R15.
6. Lin D., Shen L., Luo M., Zhang K., Li J., Yang Q., Zhu F., Zhou D., Zheng S., Chen Y. Circulating Tumor Cells: Biology and Clinical Significance. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6:404. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8
7. Alix-Panabieres C., Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov.* 2016;6: 479–91.
8. Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39:969–987.
9. Criscitiello C., Sotiriou C., Ignatiadis M. Circulating tumor cells and emerging blood biomarkers in breast cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2010;22: 552–558.
10. Gorin M.A. Circulating tumour cells as biomarkers of prostate, bladder, and kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2017;14:90–97.
11. Wankhede D., Grover S., Hofman P. Circulating Tumor Cells as a Predictive Biomarker in Resectable Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6112. doi: 10.3390/cancers14246112
12. Pantel K., Alix-Panabieres C. Detection methods of circulating tumor cells. *J Thorac Dis.* 2012;4:446–447.
13. Choi J., Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(2):559–64.
14. Cao W. Using detection of survivin-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2011;103:110–115.