

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

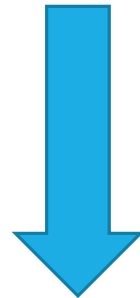


*Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Колб А.В., Рутковская Ж.А.,
Мурашко Д.И., Готько О.В., Прохорова В.И.*

УО Белорусский государственный медицинский университет
ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и
медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

РАК ЛЕГКОГО

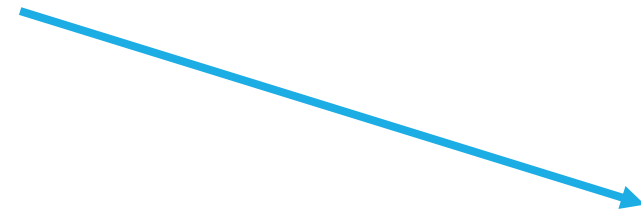
(второе место по частоте вновь
выявленных случаев злокачественных
образований)




Немелкоклеточный рак (85%)




Аденокарцинома
50%



Плоскоклеточный рак
47%

- 
- В настоящее время накоплено много информации о различиях между АК и ПКРЛ. Они распространяются, помимо структурных особенностей, на мутации генов, схемы лечения, локализацию, категории риска
 - У части пациентов с I-III стадиями АК и ПКРЛ развиваются рецидивы опухоли и большей частью, уже в первый год после операции
 - Чем раньше обнаруживается рецидив, тем более эффективно его лечение
 - Биохимические критерии пока не находят практического применения, поскольку они большей частью неспецифичны и не обладают достаточной чувствительностью



Цель исследования - изучить возможность использования единых маркеров (независимо от стадии) для оценки эффективности проведенного лечения у пациентов с АК и пациентов с ПКРЛ

Нами ранее было установлено:

1. Биохимические показатели в крови при комбинированном их определении в качестве биомаркеров дескрипторов опухоли отличаются при АК и ПКРЛ

Диагностические модели немелкоклеточного рака легкого на основе определения цитокинов и их рецепторов в крови / А.Д. Таганович [др] // *Весті Нац. акад. нав. Беларусі. Сер. мед. нав.* – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 445–455.

Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters /Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., ProhorovaV. I. , D. I. Murashkaa, and O. V. Gotko //Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2022, Vol. 16, No. 2, pp. 154–163


О.В. Готько, А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко, Д.И. Мурашко Метод определения распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого //инструкция по применению № 027-0522 М-ва здравоохранения Респ. Беларусь Минск : [б. и.], 2022. – 9 с.

2. Обнаружено отличие между АК и ПКРЛ при разработке прогностических моделей развития рецидива после проведенного лечения, которые основывались на измерении уровня цитокинов и их рецепторов в клетках крови до начала лечения.

- *Значимость фрагмента цитокератина-19 и рецепторов CXCR1, CXCR2 в крови для прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого /Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Прохорова В.И., Колб А.В., Готько О.В. //Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2023;20(2):112-125.*
- *Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого после хирургического лечения /Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Мурашко Д. И., Колб А. В., Прохорова В. И., Готько О. В., Державец Л. А.// Здоровоохранение. 2022. №11. С. 44-50.*
- *Количественные взаимоотношения концентрации рецептора CD44v6, HIF-1 и гиалуроновой кислоты в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого /Д. И. Мурашко, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко //БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. М-во здравооохр. Респ. Беларусь, 2022. – Вып. 12. – С. 152–162.*
- *Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака лёгкого на основе лабораторных показателей /А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко В.И. Прохорова, Д.И. Мурашко, О.В. Готько //Биомедицинская химия, 2021 67(6), с. 507-517.*

- Построение диагностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.
- Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной стандартизованного коэффициента регрессии.
- Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL).
- Согласованность полученной модели (регрессионного уравнения) проверяли, используя тест Хосмера-Лемешева.
- Для выяснения зависимости длительности безрецидивного периода от времени наблюдения строили графики Каплана-Майера. Сравнение групп с различным риском прогрессирования АК и ПКРЛ проводили, используя Log Rank тест и χ^2 (хи-квадрат).

- 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 чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и диагностической эффективности теста. Для этого использовали расчетные значения истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностического теста.
- Пороговое значение определяли, как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов (ROC-кривых).
- При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.



Из 26 определяемых лабораторных параметров в крови пациентов с АК и ПКРЛ (I-II стадии), уровень только трех для АК и трех для ПКРЛ демонстрируют существенную разницу между группами высокого и низкого риска прогрессирования опухоли

Показатель	Низкий риск Me [25%-75%]	Высокий риск Me [25%-75%]	p
СХСR1 гранулоциты, %	93,90 [92,70; 95,90]	95,70 [93,90; 96,80]	0,612
СХСR1 гранулоциты, MFI	36,45 [26,80; 44,15]	49,40 [36,90; 61,10]	0,019
СХСR1 лимфоциты, %	9,10 [5,30; 18,50]	11,90 [6,60; 18,60]	0,218
СХСR1 лимфоциты, MFI	2,80 [2,40; 3,80]	3,40 [2,50; 4,80]	0,327
СХСR1 моноциты, %	85,50 [72,60; 96,70]	93,50 [76,80; 97,20]	0,421
СХСR1 моноциты, MFI	2,70 [2,30; 3,60]	3,40 [2,80; 6,70]	0,615
СХСL8, пг/мл	165,15 [81,02; 284,15]	171,91 [70,65; 339,90]	0,433
СХСR2 гранулоциты, %	93,70 [92,70; 95,90]	96,00 [91,00; 99,90]	0,824
СХСR2 гранулоциты, MFI	101,70 [89,60; 119,30]	105,40 [83,60; 126,10]	0,652
СХСR2 лимфоциты, %	14,80 [11,10; 21,20]	18,90 [13,70; 25,80]	0,029
СХСR2 лимфоциты, MFI	14,10 [11,20; 19,70]	14,90 [11,90; 18,40]	0,914
СХСR2 моноциты, %	91,50 [78,90; 95,60]	96,40 [86,90; 97,10]	0,156
СХСR2 моноциты, MFI	22,50 [14,70; 26,90]	24,90 [18,30; 58,90]	0,388
СХСL5, пг/мл	470,15 [131,55; 806,15]	528,20 [284,02; 1029,18]	0,086
CD44v6 гранулоциты, %	3,45 [2,10; 5,45]	4,25 [2,40; 6,20]	0,857
CD44v6 гранулоциты, MFI	2,40 [2,00; 2,60]	2,60 [2,00; 3,50]	0,319
CD44v6 лимфоциты %	1,10 [0,55; 2,05]	1,25 [0,60; 1,65]	0,722
CD44v6 лимфоциты, MFI	2,25 [1,95; 3,95]	3,70 [2,65; 4,55]	0,341
CD44v6 моноциты, %	4,20 [1,80; 4,80]	5,00 [3,70; 5,80]	0,069
CD44v6 моноциты, MFI	4,80 [2,10; 6,10]	5,30 [4,20; 8,10]	0,438
HIF-1α, пг/мл	2,54 [2,20; 3,58]	2,91 [2,17; 3,75]	0,841
СУFRA 21-1, нг/мл	2,17 [1,51; 4,15]	3,27 [2,12; 6,49]	0,036
SCC, нг/мл	1,51 [1,05; 2,45]	1,69 [1,18; 2,45]	0,675
ТРА, пг/мл	827,15 [651,15; 1185,87]	923,15 [772,15; 1214,18]	0,141
TuM2 РК, пг/мл	1872,45 [1255,15; 2631,35]	2170,15 [1722,27; 3181,70]	0,126

Показатель	Низкий риск	Высокий риск	p
CXCR1 гранулоциты, %	94,80 [91,70; 95,70]	96,80 [92,90; 97,80]	0,375
CXCR1 гранулоциты, MFI	39,45 [27,70; 46,25]	46,30 [34,80; 58,20]	0,283
CXCR1 лимфоциты, %	9,20 [5,80; 18,30]	11,70 [6,50; 18,90]	0,322
CXCR1 лимфоциты, MFI	2,70 [2,30; 3,70]	3,30 [2,20; 4,90]	0,554
CXCR1 моноциты, %	85,10 [72,30; 94,20]	92,50 [77,90; 98,10]	0,329
CXCR1 моноциты, MFI	2,60 [2,20; 3,50]	3,30 [2,60; 6,50]	0,527
CXCL8, пг/мл	161,23 [82,25; 279,07]	170,78 [70,31; 321,80]	0,687
CXCR2 гранулоциты, %	92,30 [90,60; 94,90]	95,90 [90,90; 98,90]	0,824
CXCR2 гранулоциты, MFI	101,60 [89,80; 120,10]	104,60 [83,30; 126,90]	0,439
CXCR2 лимфоциты, %	13,90 [11,00; 21,40]	18,20 [14,90; 26,60]	0,027
CXCR2 лимфоциты, MFI	14,20 [11,80; 19,10]	14,50 [11,10; 16,90]	0,858
CXCR2 моноциты, %	92,10 [79,30; 96,20]	96,20 [86,80; 97,20]	0,207
CXCR2 моноциты, MFI	22,30 [14,30; 26,50]	24,40 [18,20; 57,10]	0,309
CXCL5, пг/мл	472,20 [130,60; 815,27]	516,62 [273,11; 1011,73]	0,073
CD44v6 гранулоциты, %	3,40 [2,05; 5,50]	4,15 [2,30; 6,10]	0,714
CD44v6 гранулоциты, MFI	2,20 [1,90; 2,70]	2,70 [2,00; 3,60]	0,583
CD44v6 лимфоциты %	0,75 [0,45; 1,90]	1,25 [0,70; 2,30]	0,471
CD44v6 лимфоциты, MFI	2,15 [1,85; 3,85]	3,60 [2,50; 4,50]	0,408
CD44v6 моноциты, %	2,60 [1,70; 3,90]	5,10 [2,60; 6,70]	0,041
CD44v6 моноциты, MFI	4,70 [2,20; 6,20]	5,20 [4,10; 8,20]	0,497
HIF-1α, пг/мл	2,37 [2,07; 3,69]	2,79 [2,13; 3,95]	0,811
CYFRA 21-1, нг/мл	2,45 [2,12; 4,65]	3,07 [2,14; 5,17]	0,073
SCC, нг/мл	1,42 [0,95; 2,15]	2,39 [1,25; 3,75]	0,042
TPA, пг/мл	812,11 [641,07; 1112,15]	913,17 [773,93; 1211,27]	0,251
TuM2 РК, пг/мл	1811,33 [1210,17; 2616,75]	2162,03 [1713,25; 3195,85]	0,138

Уравнение логистической регрессии для оценки опухолевой прогрессии у пациентов с аденокарциномой легкого (I-II ст.)

$$Y1 = \frac{\exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)}{1 + \exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)}$$

X1 – результат определения концентрации антигена Cyfra 21-1 в сыворотке крови; X2 - интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах; X3 – относительное количество (%) рецептора CXCR2 в лимфоцитах; Y1 - результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1-X3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; «-0,317» – константа логистического уравнения.

Уравнение логистической регрессии для оценки опухолевой прогрессии у пациентов с плоскоклеточным раком легкого (I-II ст.)

$$Y2 = \frac{\exp(-0,492 + 0,309 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)}{1 + \exp(-0,492 + 0,309 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)}$$

X1 – результат определения концентрации антигена SCC в сыворотке крови; X2 – относительное количество (%) рецептора CXCR2 в лимфоцитах; X3 – относительное количество (%) рецептора CD44v6 в моноцитах; Y2 - результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1-X3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; «-0,492» – константа логистического уравнения.

Все отобранные показатели для АК и ПКРЛ вносили существенный вклад в логистическое уравнение:

- их включение в уравнения приводит к значительному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия (Y_1 , $\Delta=17,79$, $p<0,05$; Y_2 , $\Delta=16,91$, $p<0,05$)) и соответствует хорошему качеству моделей.
- Об этом же свидетельствует рассчитанный критерий согласия Хосмера-Лемешева, равный для Y_1 - 8,37 ($p=0,338$), а для Y_2 - 9,01 ($p=0,403$). В данном случае величина p превышает 0,05, тем самым подтверждается согласованность данных регрессионного уравнения при отнесении пациентов к низкому или высокому рискам прогрессирования аденокарциномы легкого.

Уравнение логистической регрессии для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с III стадией АК

$$Y_3 = \frac{\exp(-14,022 + 0,539 * X_1 + 1,294 * X_2 + 12,035 * X_3)}{1 + \exp(-14,022 + 0,539 * X_1 + 1,294 * X_2 + 12,035 * X_3)}$$

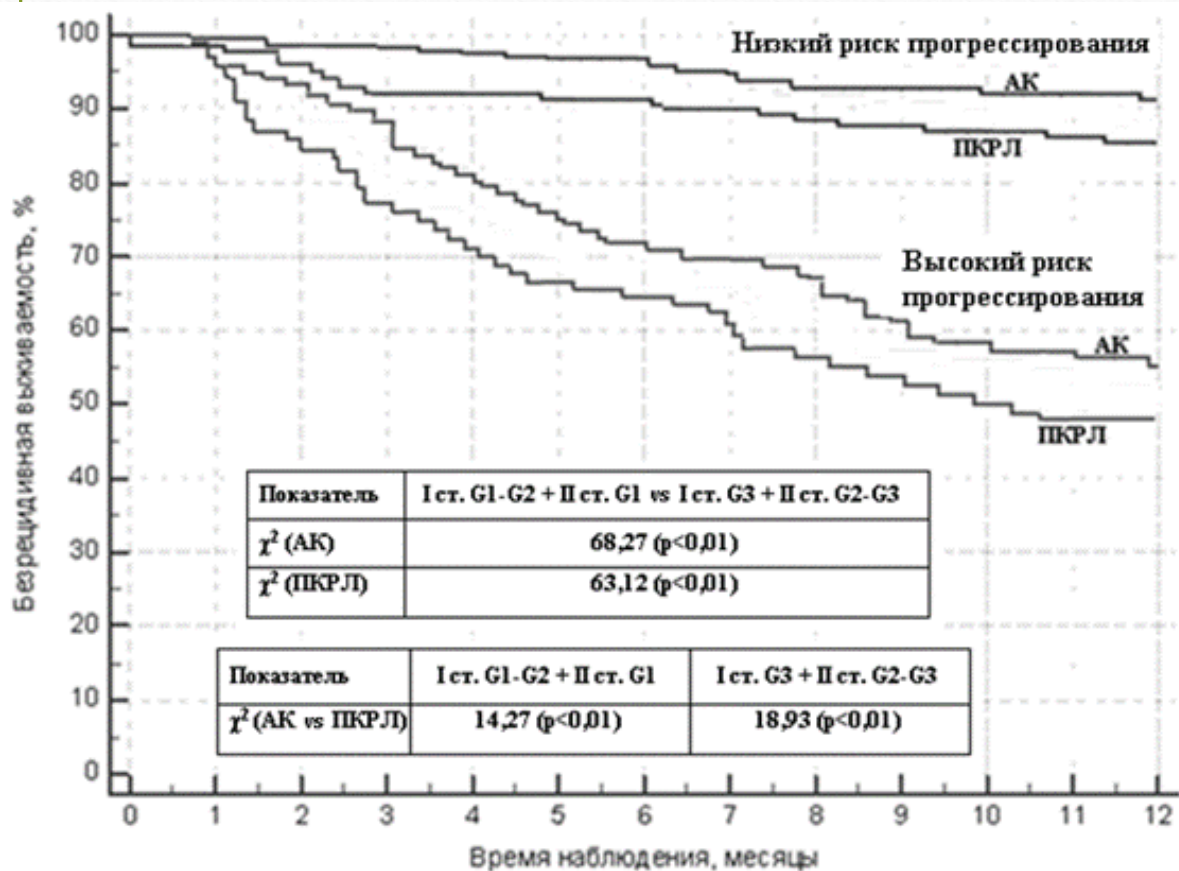
X1 – результат определения концентрации (нг/мл) антигена Cyfra 21-1 в сыворотке крови; X2 – относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах; X3 – отношение эозинофильных лейкоцитов к моноцитам; Y - результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1-X3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; «-14,022» – константа логистического уравнения.

Уравнение логистической регрессии для предсказания развития рецидива у пациентов с III стадией ПКРЛ

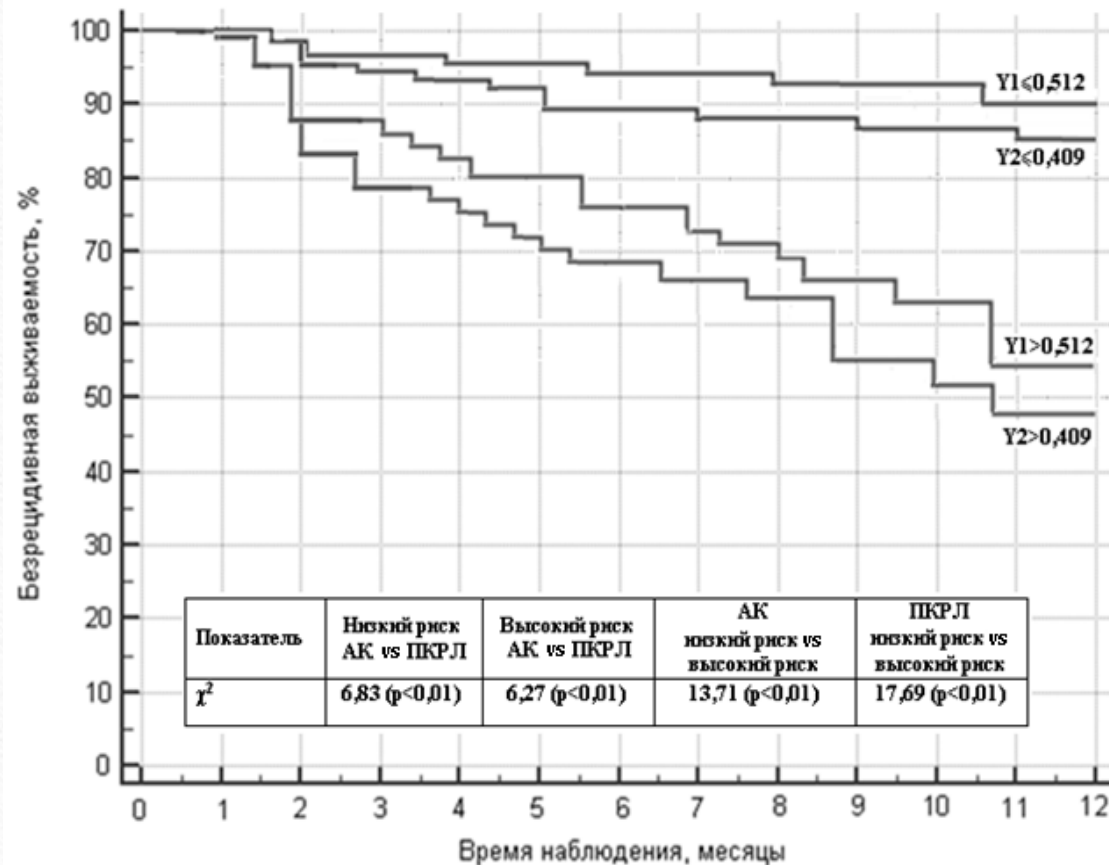
$$Y = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 * X_1 + 1,901 * X_2 + 0,279 * X_3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 * X_1 + 1,901 * X_2 + 0,279 * X_3)}$$

X1 – результат определения концентрации (нг/мл) антигена Cyfra 21-1 в сыворотке крови; X2 – относительное количество (%) рецептора CXCR1 в лимфоцитах; X3- относительное количество (%) рецептора CXCR2 в моноцитах; Y - результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X1-X3 – коэффициенты логистической регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; «-5,315» – константа логистического уравнения

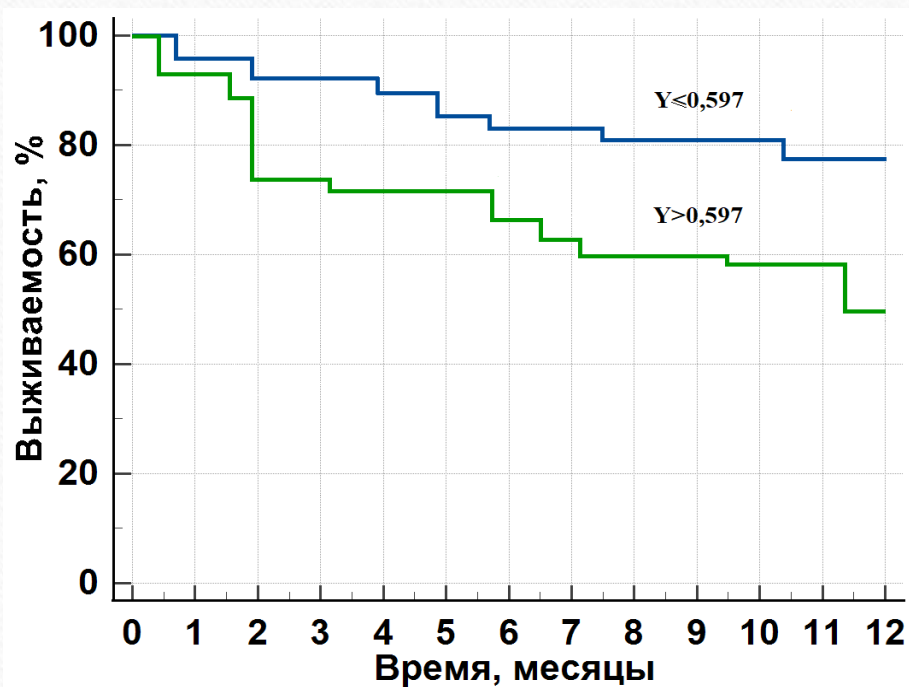
Безрецидивная выживаемость пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого в зависимости от риска прогрессирования опухоли.



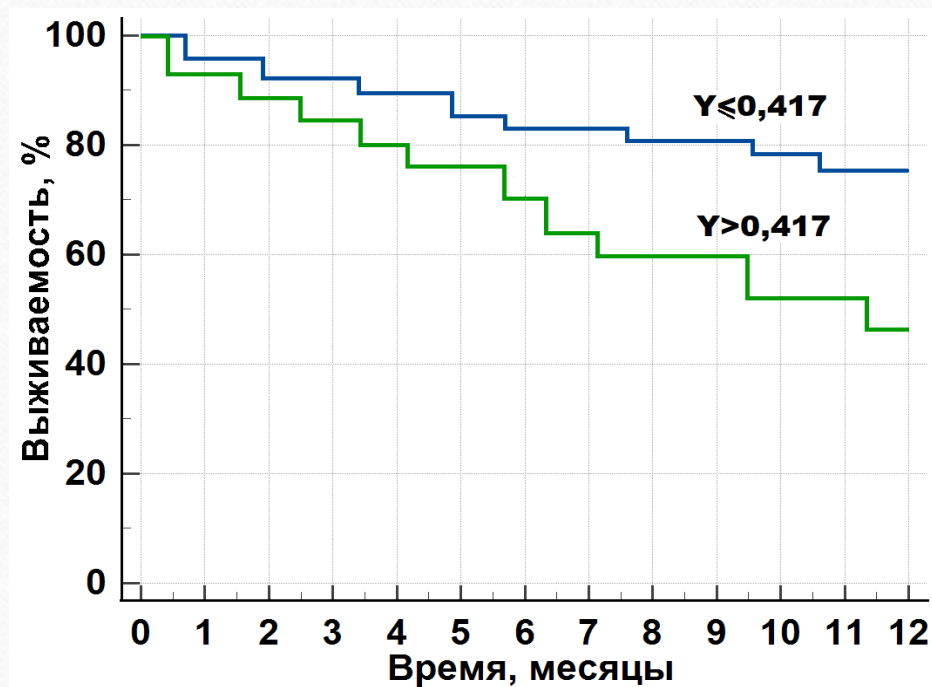
Безрецидивная выживаемость пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого в зависимости от значений результата регрессионного уравнения Y1 и Y2



Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией АК в зависимости от результата регрессионного уравнения



Безрецидивная выживаемость пациентов с III стадией ПКРЛ по результатам регрессионного уравнения



Диагностическая значимость определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов к цитокинам в крови пациентов с аденокарциномой в зависимости от риска опухолевой прогрессии

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
CYFRA 21-1, г/л, (10^{-6})	>2,7	67,6	73,3	75,7	64,7	0,685	70,1
CXCR1 гранулоциты, MFI	>43,0	62,2	66,7	69,7	58,9	0,632	64,2
CXCR2 лимфоциты, %	>15,5	64,9	70,0	72,7	61,8	0,649	67,2
Комбинация (Y1)	>0,512	91,9	90,0	91,9	90,0	0,859	91,0

Оптимальное пороговое значение для разделения групп низкого и высокого риска развития опухолевой прогрессии составило 0,512. Т.е., если значение $Y1 > 0,512$, то в 91,9% случаев у пациентов действительно будет высокий риск рецидива опухоли, в то время как при значении $Y1 \leq 0,512$ у 90% пациентов будет правильно составлен прогноз низкого риска прогрессирования опухоли.

Диагностическая значимость определения уровня SCC и рецепторов к цитокинам в крови пациентов с ПКРЛ в зависимости от риска опухолевой прогрессии

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
SCC, г/л, (10^{-6})	>1,9	70,0	68,8	73,7	64,7	0,657	69,4
CXCR2 лимфоциты, %	>16,1	60,0	56,3	63,2	53,0	0,553	58,3
CD44v6 моноциты, %	>3,8	65,0	62,5	68,4	58,8	0,607	63,2
Комбинация (Y2)	>0,409	90,0	87,5	91,2	86,7	0,847	88,9

Оптимальное пороговое значение для разделения групп низкого и высокого риска развития опухолевой прогрессии составило 0,409. Т.е., если значение $Y2 > 0,409$, то в 91,2% случаев у пациентов с ПКРЛ действительно будет высокий риск рецидива заболевания, в то время как при значении $Y2 \leq 0,409$ у 86,7% пациентов будет правильно составлен прогноз низкого риска прогрессирования опухоли.

3. Полученные данные служили основой выбора показателей в крови, измеряя уровень которых в динамике после проведенного лечения возможно обоснованно предполагать развитие рецидива у пациентов отдельно с ранними и поздними стадиями АК и ПКРЛ

Значимость определения уровня CYFRA 21-1, рецепторов CXCR1 и CXCR2 в крови для прогнозирования рецидива аденокарциномы легкого (I–II стадии) / А.Д. Таганович [др] // Лаб. диагн. Вост. Евр. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 91–104.

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 / А.Д. Таганович [др] // Лаб. диагн. Вост. Евр. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 210–224.

Prognostic evaluation of relapse based on squamous cell carcinoma antigen, CXCR2, and CD44V6 blood levels in patients with Stage I–II squamous cell lung cancer / A.D. Tahanovich [et al] // Global Transl. Med. – 2023. – Vol. 2, № 4. – P. 2209-2217.

Оценка вероятности развития рецидива после хирургического удаления опухоли у пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого / Н.Н. Ковганко [др] // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы: Сб. мат. респ. научно-практ. конф. с межд. уч., посв. 65-летию Гродненского гос. мед. унив. Гродно, 28–29 сентября 2023 г. – С. 223–224.

- В исследовании участвовало 222 пациента (140 мужчин и 82 женщины), поступивших в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 2021-2022 гг., у которых впервые диагностирована АК и ПКРЛ I-IIIВ стадии (согласно классификации TNM) [1]. Возраст пациентов составил 57,3 [41,5; 75,8] лет (указаны медиана и интерквартильный размах). В группе пациентов с АК было 117 пациентов (79 мужчин и 38 женщин). В группе пациентов с ПКРЛ было 105 пациентов (61 мужчина и 44 женщины). У всех пациентов была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0).
- У пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 оперативного вмешательства дополнительно проводились 4 курса адъювантной полихимиотерапии.

- Уровень показателей измеряли до начала лечения и через 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания лечения соответственно. Сведения о развитии рецидива в течение 1 года после лечения у обследованных пациентов получены на основании данных Канцер-регистра РБ (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ РБ).
- Рецидивы развились у 12 пациентов с I стадией (АК – 8, ПКРЛ – 4), у 19 – со II стадией (АК – 11, ПКРЛ – 8) и у 32 – с III стадией (АК – 16, ПКРЛ – 16).

В группе пациентов с АК было 117 пациентов

В группе пациентов с ПКРЛ было 105 пациентов

Уровень показателей у пациентов с аденокарциномой легкого в зависимости от наличия (35 пациентов) или отсутствия (82 пациента) рецидива в течение 1 года после проведенного лечения

Показатель	Рецидив	До лечения	После лечения		
			3 недели	3 месяца	6 месяцев
CYFRA 21-1	Нет	4,04 [2,95; 4,65]	2,82 [0,90; 3,73]	2,85 [0,97; 3,52]	2,87 [1,01;3,76]
	Есть	5,81 [4,83; 6,91]	3,67 ¹ [3,27; 3,87]	4,51 ² [4,24; 4,83]	5,68 ^{2,3} [5,37; 6,23]
CXCR1, %, лимфоциты	Нет	2,20 [1,50; 2,90]	1,65 [0,93;2,00]	1,66 [0,95; 2,05]	1,68 [1,00;2,10]
	Есть	4,12 [3,69; 4,47]	2,05 ¹ [1,75; 2,20]	2,37 ² [2,09; 2,51]	2,95 ^{2,3} [2,64;3,20]
CXCR1, MFI, гранулоциты	Нет	31,20 [19,75; 40,15]	24,55 [13,55;29,10]	24,65 [13,65; 30,15]	24,70 [14,25;31,10]
	Есть	50,55 [36,35; 52,90]	27,85 ¹ [25,65;29,70]	33,85 ² [30,75; 36,70]	45,65 ^{2,3} [40,20;48,95]
CXCR2, %, лимфоциты	Нет	13,10 [9,55; 18,90]	8,95 [7,15;10,25]	9,05 [7,20; 13,20]	9,20 [7,80; 14,25]
	Есть	17,65 [14,15; 19,95]	9,90 ¹ [8,20;10,25]	12,05 ² [10,90; 13,55]	14,70 ^{2,3} [12,35;20,15]
Э/М	Нет	0,39 [0,33; 0,42]	0,337 [0,27;0,37]	0,34 [0,27;0,38]	0,34 [0,27;0,38]
	Есть	0,52 [0,50; 0,58]	0,38 ¹ [0,35; 0,39]	0,40 ² [0,37; 0,42]	0,45 ^{2,3} [0,38;0,47]

¹ – достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; ² - достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом спустя 3 и 6 месяцев по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после проведенного лечения; ³ - достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом спустя 6 месяцев по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 месяца после проведенного лечения.

Регрессионное уравнение для прогнозирования вероятности рецидива у пациентов с АК I-IIIВ стадий

$$C = \frac{\exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}{1 + \exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}$$

$X1$ – концентрация CУFRA 21-1; $X2$ - CXCR1, %, лимфоциты; $X3$ - CXCR1, MFI, гранулоциты; $X4$ - CXCR2, %, лимфоциты; $X5$ – эозинофилы/моноциты.

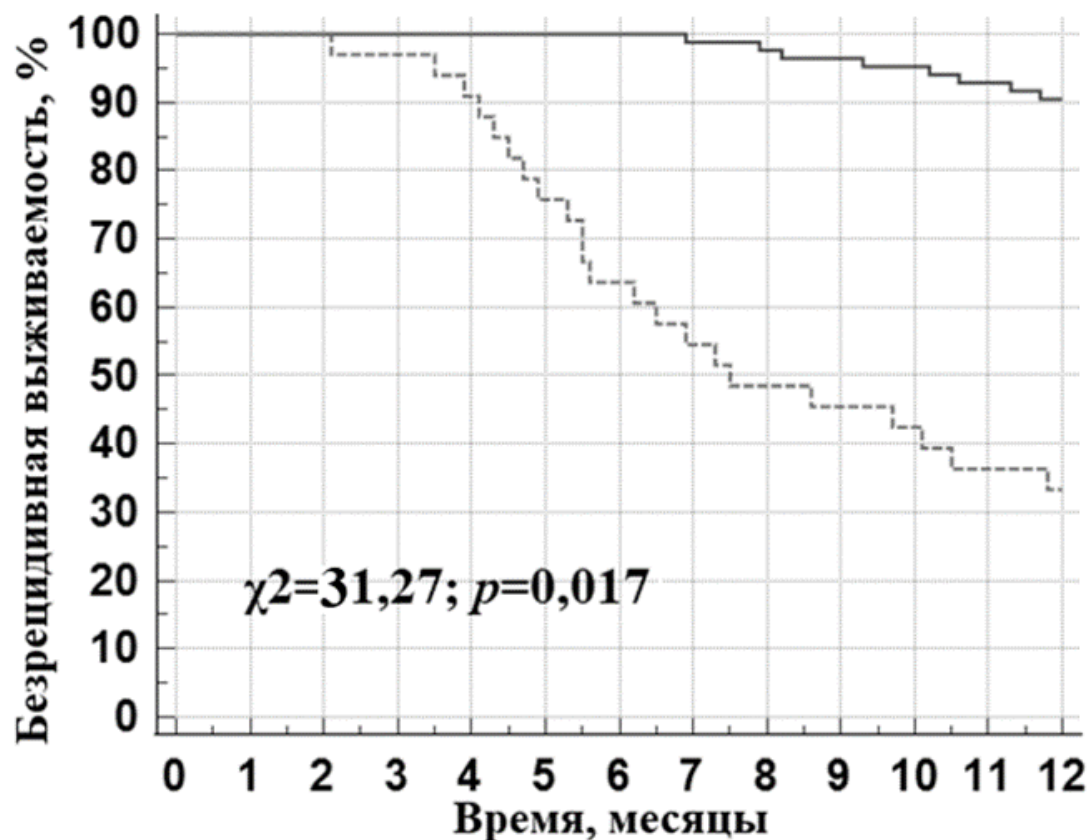
- Анализ качества созданного уравнения показывает, что все отобранные показатели вносят существенный вклад в его результат, Это следует из того обстоятельства, что их включение в уравнение приводит к значительному снижению отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ($\Delta=34,3$, $p<0,05$) и соответствует хорошему качеству предложенной модели. Об этом же свидетельствует рассчитанный критерий согласия Хосмера-Лемешева, равный 11,9 ($p=0,157$). Уровень статистической значимости $p>0,05$ подтверждает согласованность данных созданного регрессионного уравнения для диагностики рецидива у пациентов с I-IIIВ стадиями АК.

Значения интегрального регрессионного уравнения у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия рецидива (по результатам годичного наблюдения)

Рецидив	До лечения	После лечения		
		3 недели	3 месяца	6 месяцев
Нет	0,315 [0,237;0,363]	0,215 [0,167;0,237]	0,218 [0,171; 0,241]	0,222 [0,172;0,243]
Есть	0,643 [0,581; 0,695]	0,249 ¹ [0,232; 0,253]	0,322 ² [0,295; 0,313]	0,459 ^{2,3} [0,418;0,539]

Примечание: ¹ – достоверные отличия у пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; ² - достоверные отличия спустя 3 и 6 месяцев после лечения по сравнению с значением через 3 недели после лечения; ³ - достоверные отличия спустя 6 месяцев по сравнению с значением спустя 3 месяца после проведенного лечения.

Использование полученной интегральной модели для стратификации пациентов методом Каплана-Майера на группы высокого и низкого риска развития рецидива на основании результата, определенного через 3 недели после проведенного лечения, показывает, что безрецидивная выживаемость пациентов с повышенным послеоперационным уровнем маркеров значительно ниже, чем у пациентов с нормализованным значением этих показателей. Об этом свидетельствует относительно высокая величина χ^2 , которая составила 31,27 и обладает статистической значимостью ($p=0,017$) по результатам Log-rank теста.



Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от значений регрессионного уравнения 3, по результатам измерения показателей через 3 недели после операции; *сплошная линия* на графике – низкая вероятность развития рецидива; *прерывистая линия* – высокая вероятность рецидива

Динамика увеличения во времени еще более демонстративно прослеживается в случае разницы значений определяемых показателей в различные периоды после лечения аденокарциномы

Показатель	Рецидив	До лечения – 3 нед.	3 нед. – 3 мес.	3 мес.- 6 мес.	3 нед. – 6 мес.
CYFRA 21-1	Нет	1,21 [0,91; 2,07]	0,02 [0,01; 0,73]	0,03 [0,01; 1,09]	0,05 [0,01; 1,92]
	Есть	2,14 [1,78; 3,53]	0,84 ¹ [0,35; 1,13]	1,17 ² [0,93; 1,51]	2,01 ^{2,3} [1,19; 2,63]
CXCR1, %, лимфоциты	Нет	0,55 [0,15; 1,70]	0,01 [0,01;0,29]	0,02 [0,01; 0,53]	0,03 [0,01;0,59]
	Есть	2,07 [1,51; 2,92]	0,32 ¹ [0,17; 0,41]	0,58 ² [0,37; 0,73]	0,90 ^{2,3} [0,61; 1,08]
CXCR1, MFI, гранулоциты	Нет	6,65 [3,90; 8,15]	0,10 [0,01; 5,15]	0,05 [0,01; 7,25]	0,15 [0,01; 12,30]
	Есть	22,7 [10,35; 33,75]	6,05 ¹ [2,38; 7,25]	11,75 ² [5,35; 16,55]	17,80 ^{2,3} [7,05; 22,75]
CXCR2, %, лимфоциты	Нет	4,15 [2,95; 6,05]	0,10 [0,01; 1,95]	0,15 [0,01; 2,35]	0,25 [0,01; 4,35]
	Есть	7,75 [3,95; 9,25]	2,15 ¹ [0,95; 3,95]	2,65 ² [1,15; 3,95]	4,48 ^{2,3} [1,35; 6,35]
Э/М	Нет	0,052 [0,009; 0,208]	0,002 [0,001;0,022]	0,003 [0,001;0,049]	0,005 [0,001;0,068]
	Есть	0,147 [0,101; 0,211]	0,025 ¹ [0,011; 0,032]	0,052 ² [0,032; 0,065]	0,077 ^{2,3} [0,041; 0,091]

¹ – достоверные отличия разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; ² - достоверные отличия разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом опухоли в период 3-6 месяцев по сравнению с разницей уровня в период 3 недели.- 3 месяца после проведенного лечения; ³ - достоверные отличия разницы уровня показателей в крови пациентов с рецидивом опухоли в период 3 недели - 6 месяцев по сравнению с разницей уровня в период 3 недели - 3 месяца и 3-6 месяцев после проведенного лечения.

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

Показатель	Временной интервал	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
CYFRA 21-1	3 нед. – 3 мес.	1,117 (1,009 – 1,225)	0,039	1,111 (1,007 – 1,215)	0,041
	3 мес. – 6 мес.	1,205 (1,087 – 1,323)	0,033	1,197 (1,009 – 1,385)	0,035
	3 нед. – 6 мес.	1,306 (1,101 – 1,511)	0,021	1,289 (1,033 – 1,545);	0,027
CXCR1, %, лимфоциты	3 нед. – 3 мес.	1,017 (1,002 – 1,032)	0,031	1,015 (1,001 – 1,29)	0,034
	3 мес. – 6 мес.	1,048 (1,004 -1,092)	0,025	1,043 (1,002 – 1,084)	0,027
	3 нед. – 6 мес.	1,089 (1,005 – 1,173)	0,018	1,081 (1,004 – 1,158);	0,019
CXCR1, MFI, гранулоциты	3 нед. – 3 мес.	1,051 (1,001 – 1,049)	0,033	1,049 (1,003 – 1,095)	0,035
	3 мес. – 6 мес.	1,069 (1,004 -1,134)	0,027	1,064 (1,003 – 1,125)	0,029
	3 нед. – 6 мес.	1,099 (1,006 – 1,192)	0,019	1,093 (1,030 – 1,156);	0,023
CXCR2, %, лимфоциты	3 нед. – 3 мес.	1,114 (1,059 – 1,169)	0,031	1,101 (1,051 – 1,151)	0,034
	3 мес. – 6 мес.	1,198 (1,079 -1,317)	0,029	1,173 (1,068 – 1,278)	0,031
	3 нед. – 6 мес.	1,215 (1,097 – 1,333)	0,027	1,203 (1,087 – 1,319)	0,029
Э/М	3 нед. – 3 мес.	1,033 (1,003 – 1,063)	0,033	1,029 (1,001 – 1,057)	0,037
	3 мес. – 6 мес.	1,039 (1,004 -1,074)	0,030	1,031 (1,002 – 1,060)	0,034
	3 нед. – 6 мес.	1,051 (1,006 – 1,096)	0,026	1,046 (1,004 – 1,088);	0,029

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

Разница значений интегрального регрессионного уравнения в различные временные интервалы после окончания лечения у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия рецидива

Рецидив	До лечения – 3 нед.	3 нед. – 3 мес.	3 мес.- 6 мес.	3 нед. – 6 мес.
Нет	0,099 [0,058;0,173]	0,002 [0,001;0,064]	0,004 [0,001; 0,127]	0,006 [0,001;0,193]
Есть	0,394 [0,189; 0,509]	0,073 ¹ [0,011; 0,089]	0,136 ² [0,097; 0,158]	0,209 ^{2,3} [0,113; 0,291]

Примечание: ¹ – достоверные отличия разницы значений у пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива; ² - достоверные отличия разницы значений в период 3-6 месяцев по сравнению с разницей значений в период 3 недели.- 3 месяца после проведенного лечения; ³ - достоверные отличия разницы значений в период 3 недели - 6 месяцев по сравнению с разницей значений в период 3 недели - 3 месяца и 3-6 месяцев после проведенного лечения.

Зависимость рецидива у пациентов с АК от разницы значений интегрального регрессионного уравнения в различные временные интервалы после лечения

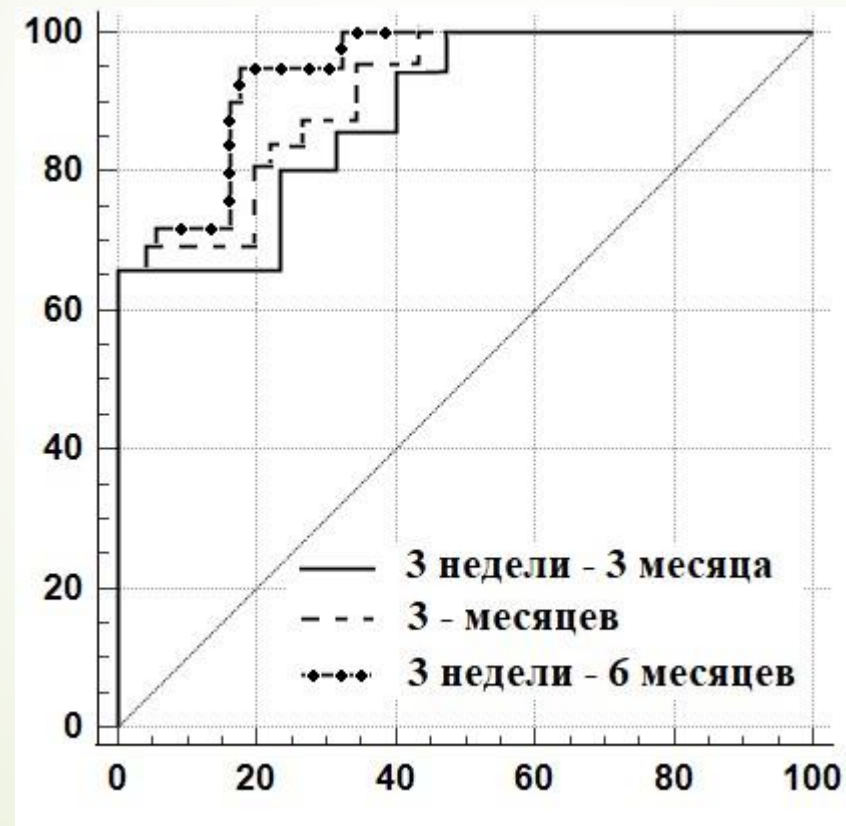
Временной интервал	Однофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	p
3 нед. – 3 мес.	1,207 (1,091 – 1,323)	0,021
3 мес. – 6 мес.	1,249 (1,101 – 1,397)	0,019
3 нед. – 6 мес.	1,307 (1,112 – 1,502)	0,016

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

В интервале 3 недели – 6 месяцев коэффициент отношения рисков самый высокий, то есть, сила связи изменения значения уравнения за этот период с развитием рецидива наибольшая. Вместе с тем, разница значения уравнения в период 3 недели - 3 месяца также статистически достоверно связана с развитием рецидива.

ROC-кривая для разницы значений интегрального регрессионного уравнения в интервалах от 3 недель до 6 месяцев после лечения.

Горизонтальная ось – специфичность; вертикальная ось – чувствительность



Диагностическая информативность результатов расчета регрессионных уравнений после лечения пациентов с АК для определения рецидива опухоли

Сроки забора крови	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
<i>Регрессионное уравнение 3 для I-IIIВ стадий</i>							
3 недели и 3 месяца	0,063	77,1	78,0	60,0	88,9	0,746	77,8
3 и 6 месяцев	0,127	88,6	89,0	77,5	94,8	0,858	88,9
3 недели и 6 месяцев	0,190	97,1	92,7	85,0	98,7	0,897	94,0
<i>Регрессионное уравнение 1 для I-IIIВ стадий</i>							
3 недели и 3 месяца	0,047	74,3	70,7	52,0	86,6	0,687	71,8
3 и 6 месяцев	0,096	77,1	73,2	55,1	88,2	0,715	74,4
3 недели и 6 месяцев	0,141	80,0	80,5	63,6	90,4	0,786	80,3
<i>Регрессионное уравнение 2 для I-IIIВ стадий</i>							
3 недели и 3 месяца	0,061	71,4	73,2	53,2	85,7	0,701	72,6
3 и 6 месяцев	0,117	74,3	76,8	57,8	87,5	0,743	76,1
3 недели и 6 месяцев	0,178	80,0	81,7	65,1	90,5	0,789	81,2

Номограмма для определения вероятности рецидива по результатам разницы уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения

