

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА С РАЗВИТИЕМ ГЕМАТОГЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

Письменный Д.С.^{1,2}, Савельева О.Е.¹, Завьялова М.В.^{1,2}, Вторушин С.В.^{1,2}, Дурова А.А.², Родионов Е.О.¹, Таширева Л.А.¹, Панкова О.В.¹, Перельмутер В.М.¹

¹Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук, Томск, e-mail:cross_117@mail.ru;

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Цель исследования: изучение ассоциации параметров провоспалительного статуса (ПС) с риском развития гематогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в условиях проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в зависимости от морфологических изменений бронхиального эпителия. Исследование проведено с участием 99 больных, прооперированных по поводу НМРЛ T1-4N0-2M0-1 стадии. В предоперационном периоде 53/99 больным было проведено 2–3 курса НАХТ. В периферической крови определяли лейкоцитарную формулу и рассчитывали «воспалительные» индексы: NLR, PLR, LMR и SII. Определение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-33, IL-6, TNFa, IL-8 (CXCL8), CXCL12 (SDF-1), CCL2 (MCP-1)) и VEGF-A) в периферической крови производилось мультиплексным методом xMAP. Риск развития гематогенных метастазов выше при более выраженном провоспалительном статусе и наличии базальноклеточной гиперплазии респираторного эпителия в мелких бронхах, как при проведении НАХТ, так и при ее отсутствии. Прогноз риска гематогенного метастазирования НМРЛ у пациентов без проведения НАХТ связан с уровнем провоспалительных цитокинов в крови, у пациентов группы с проведением предоперационной химиотерапии – со значениями воспалительных индексов. Риск гематогенного метастазирования при НМРЛ ассоциирован с высоким уровнем ПС и наличием базальноклеточной гиперплазии в мелких бронхах, смежных с НМРЛ. Параметры ПС с обязательным учетом проведения НАХТ могут быть использованы для прогноза риска гематогенных метастазов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, провоспалительный статус, базальноклеточная гиперплазия бронхиального эпителия, неoadъювантная химиотерапия, гематогенное метастазирование.

ASSOCIATION OF THE PROINFLAMMATORY STATUS AND DISTANT METASTASES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Pismenny D.S.^{1,2}, Saveleva O.E.¹, Zavyalova M.V.^{1,2}, Vtorushin S.V.^{1,2}, Durova A.A.², Rodionov O.E.¹, Tashireva L.A.¹, Pankova O.V.¹, Perelmuter V.M.¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail:cross_117@mail.ru;

²Siberian State Medical University, Tomsk

Aim: to study the association of pro-inflammatory status (PS) parameters with the risk of distant metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC) in neoadjuvant chemotherapy (NAC). The study included 99 patients with NSCLC (T1–4N0–2M0). 53,5% of patients received 2–3 cycles of NAC. In the peripheral blood leukocyte formula was determined. The «inflammatory» indices NLR, PLR, LMR and SII were calculated. The serum concentration of proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-33, IL-6, TNFa), chemokines (IL-8 (CXCL8), CXCL12 (SDF-1), CCL2 (MCP-1)) and VEGF A was determined by multiplex method xMAP. The risk of distant metastases is higher in the presence of a high PS level and basal cell hyperplasia, both during NAC and in its absence. The prognosis of distant NSCLC metastases in patients without NAC is associated with the serum level of proinflammatory cytokines, in patients with NAC – with the values of inflammatory indices. The risk of distant metastasis in NSCLC is associated with a high PS level and the presence of basal cell hyperplasia in the small bronchi adjacent to NSCLC. PS parameters can be used to predict the distant metastases considering the NAC implementation.

Keywords: non-small cell lung cancer, proinflammatory status, basal cell hyperplasia of bronchial epithelium, neoadjuvant chemotherapy, distant metastases.

Генез воспалительных процессов тесно связан с развитием и прогрессией злокачественных новообразований. Имеются данные, что клетки и медиаторы хронического воспаления могут существенно влиять на рост и прогрессию карцином [1]. У больных со злокачественными эпителиальными опухолями с течением времени стойкое и постоянно возобновляемое хроническое воспаление может перерасти в пренишу [2], затем в преметастатическую нишу [3] и впоследствии – в метастаз. Ввиду этого в послеоперационном периоде увеличивается вероятность развития рецидивов и метастазов. Вероятно, своевременное назначение противовоспалительных средств позволит снизить риск развития данных послеоперационных осложнений [4].

В связи с этим возникает необходимость в изучении информативности маркеров для определения провоспалительного статуса (ПС) пациента. ПС – это состояние организма, характеризующееся разными значениями гематологических (количество лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов), биохимических и цитокиновых показателей в периферической крови. На данный момент на основе клеточных показателей крови вычисляются воспалительные индексы: NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) [5], PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) [6], SII (systemic immune-inflammation index) [7] и LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio) [8, 9], которые также могут характеризовать ПС. Предпринимаются попытки прогнозировать риск развития метастазов, рецидивов и выживаемости пациентов с помощью оценки уровня ПС. Однако стоит отметить, что термин ПС редко используется в научной литературе и связь ПС с гематогенным метастазированием (ГМ) и неoadьювантной химиотерапией (НАХТ) при немелкоклеточном раке легкого, как и при других злокачественных новообразованиях, остается недостаточно раскрытой.

Установлено, что возникающие на фоне хронического воспаления морфологические изменения респираторного эпителия в мелких бронхах могут быть ассоциированы с развитием ГМ [10]. Так, показано, что наличие изолированной базальноклеточной гиперплазии (БКГ+) в мелких бронхах, смежных с опухолью, ассоциировано с высоким риском развития гематогенных метастазов (ГМ) при НМРЛ, отсутствие предопухолевых изменений (БКГ–) – с низким риском. Авторы предполагают, что ассоциация характера морфологических изменений в мелких бронхах с риском ГМ может быть обусловлена конститутивными особенностями иммуновоспалительных реакций [11].

Целью исследования явилось изучение ассоциации параметров провоспалительного статуса (ПС) с риском развития гематогенного метастазирования при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в условиях проведения неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) в зависимости от морфологических изменений бронхиального эпителия.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов. В исследование были включены 99 больных в возрасте от 53 до 87 лет (84 мужчины и 15 женщин), прооперированных по поводу НМРЛ T1-4N0-3M0 стадии. У мужчин чаще встречался плоскоклеточный рак (66,6% случаев), у женщин – аденокарцинома легкого (73,3% случаев). Синхронные лимфогенные метастазы были выявлены у 28 пациентов. В послеоперационном периоде пациенты получали стандартную адъювантную химиотерапию по показаниям. В течение 5 лет наблюдения за больными у 34,3% пациентов были диагностированы ГМ. В бронхах мелкого калибра у 75,8% пациентов наблюдалась БКГ, у 24,2% БКГ отсутствовала. Клинико-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Клинико-морфологическая характеристика больных немелкоклеточным раком легкого

Параметр	Значения параметров	Частота встречаемости, абс. (%)
Возраст	67±4,1 года	
Пол	Мужчины	84/99 (84,8%)
	Женщины	15/99 (15,2%)
Вариант НМРЛ	Плоскоклеточный рак	59/99 (59,6%)
	Аденокарцинома	39/99 (39,3%)
	Мукоэпидермоидная карцинома	1/99 (1,1%)
Размер опухолевого узла	T1	6/99 (6,1%)
	T2	17/99 (17,2%)
	T3	42/99 (42,4%)
	T4	34/99 (34,3%)
Стадии	I	4/99 (4,1%)
	IIa	24/99 (24,2%)
	IIb	6/99 (6,1%)
	IIIa	53/99 (54,5%)
	IIIb	12/99 (12,1%)
Синхронные лимфогенные метастазы	N–	71/99 (72,7%)
	N+	28/99 (27,3%)
Гематогенные метастазы	M–	65/99 (65,6%)
	M+	34/99 (34,4%)
НАХТ	Не проводилась	46/99 (46,5%)
	Проводилась	53/99 (53,5%)
Морфология бронхиального эпителия	БКГ–	24/99 (24,2%)
	БКГ+	75/99 (75,8%)

В предоперационном периоде 53 больным было проведено 2–3 курса НАХТ по схеме: внутривенно паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 6, интервал между курсами – 3 недели. Для снижения побочных эффектов во время НАХТ по схеме «паклитаксел + карбоплатин» пациентам вводили дексаметазон.

Морфологический анализ. Морфологический диагноз плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого устанавливали согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» ВОЗ 2015 [12]. Для изучения характера морфологических изменений бронхиального эпителия при НМРЛ исследовали фрагменты ткани удаленного легкого с

бронхом на расстоянии 3–4 см от опухоли. Исследовались бронхи мелкого калибра ($d=0,5-2$ мм). Диагностику БКГ проводили по общепринятым критериям [13].

Морфологическое исследование проводили с помощью светового микроскопа «Axio Scope. A1» (Carl Zeiss, Германия). Гистотип опухоли был подтвержден иммуногистохимическим исследованием с использованием панели антител: TTF-1 (clone 8G7G3/1, Dako), Napsin A (Napsin A, Rabbit Polyclonal) и p63 (Rabbit Polyclonal, Leica), CK7 (clone OV-TL 12/30, Dako), CK20 (clone Ks 20.08, Dako) и CEA (clone AMT28, Dako).

Оценка ПС. Материалом для исследования ПС служила венозная кровь, взятая утром натощак накануне операции (не ранее чем через 2–3 недели после последнего курса НАХТ). С помощью стандартных гематологических методов оценивали показатели общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы крови. Проводили расчет воспалительных индексов: отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR), количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов (platelet-to-lymphocyte ratio – PLR), количества лимфоцитов к количеству моноцитов (lymphocyte-to-monocyte ratio – LMR) и определяли системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index – SII) – отношение произведения числа нейтрофилов и числа тромбоцитов к числу лимфоцитов. Определение концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1b, IL-33, IL-6, фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNFa)), хемокинов (интерлейкина-8 – IL-8 (CXCL8), CXCL12 (stromal cell-derived factor-1 – SDF-1), CCL2 (моноцитарного хемотаксического протеина-1, monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1)) и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF A) в периферической крови производилось мультиплексным методом xMAP с помощью наборов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel и Human Cytokine/Chemokine Panel II (Merk Millipore, США).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica 8.0» (Statsoft, США). Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни. Результаты отражали в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для построения математических моделей с целью прогнозирования развития ГМ использовали метод логистической регрессии. Пороговый уровень показателей для построения математических моделей определяли с помощью ROC-анализа. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p<0,05$ и с тенденцией к различиям при $p\leq 0,1$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного ранее исследования показали, что в бронхах мелкого калибра, отдаленных на 3–4 см от опухоли, могут быть обнаружены разные варианты сочетаний морфологических изменений эпителия, каждый из которых ассоциирован с тем или иным видом прогрессирования НМРЛ. ГМ при НМРЛ наиболее часто возникали у больных, имевших в мелких бронхах БКГ на фоне воспаления. Крайне низкая частота развития ГМ отмечалась у пациентов с БКГ– [10]. В связи с этим представляла интерес оценка ПС в группах больных с БКГ+ и БКГ– при наличии и отсутствии ГМ, а также с учетом проведения НАХТ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Дизайн исследования

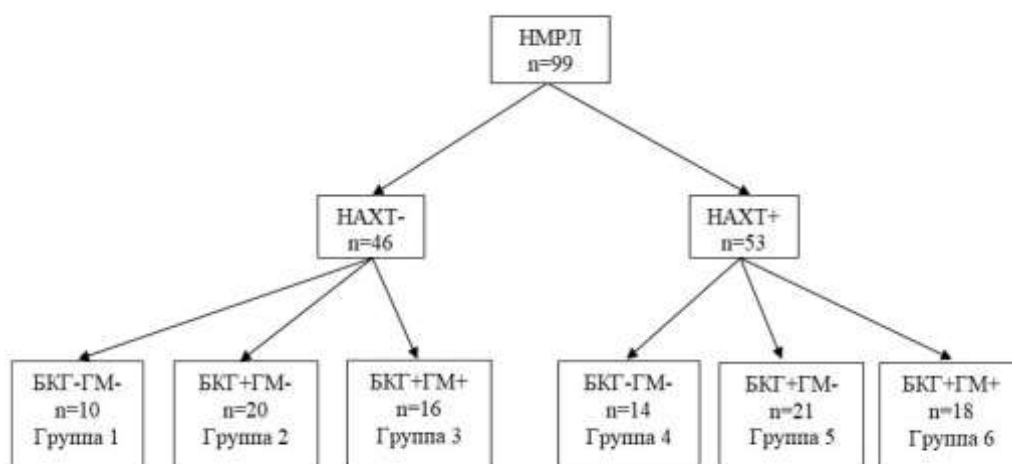


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НАХТ – неоадьювантная химиотерапия, БКГ – базальноклеточная гиперплазия, ГМ – гематогенные метастазы

Проведение предварительного сравнения параметров ПС у пациентов в зависимости от возраста, пола и гистологического варианта НМРЛ не показало статистических различий. Анализ частоты возникновения отдаленных метастазов также не выявил статистических различий в группах больных в зависимости от проведенной адьювантной химиотерапии.

Провоспалительный статус в зависимости от морфологических изменений бронхиального эпителия у пациентов без проведения НАХТ с отсутствием гематогенных метастазов

Были исследованы гематологические показатели (рис. 2) и спектр провоспалительных цитокинов в крови (рис. 3) больных с БКГ– (группа 1) и с БКГ+ (группа 2), у которых отсутствовали ГМ и не проводилась НАХТ.

При наличии БКГ на уровне тенденций отмечались большее количество нейтрофилов ($p_{1-2}=0,06$), значение индекса PLR ($p_{1-2}=0,09$) и SII ($p_{1-2}=0,09$) и меньшее количество лимфоцитов ($p_{1-2}=0,1$). Статистически значимо было меньшим относительное количество

моноцитов ($p_{1-2}=0,01$) (рис. 2). В сравниваемых группах не было обнаружено значимых различий сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (рис. 3). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень ПС при БКГ+ГМ– выражен в большей степени по сравнению с БКГ–ГМ–.

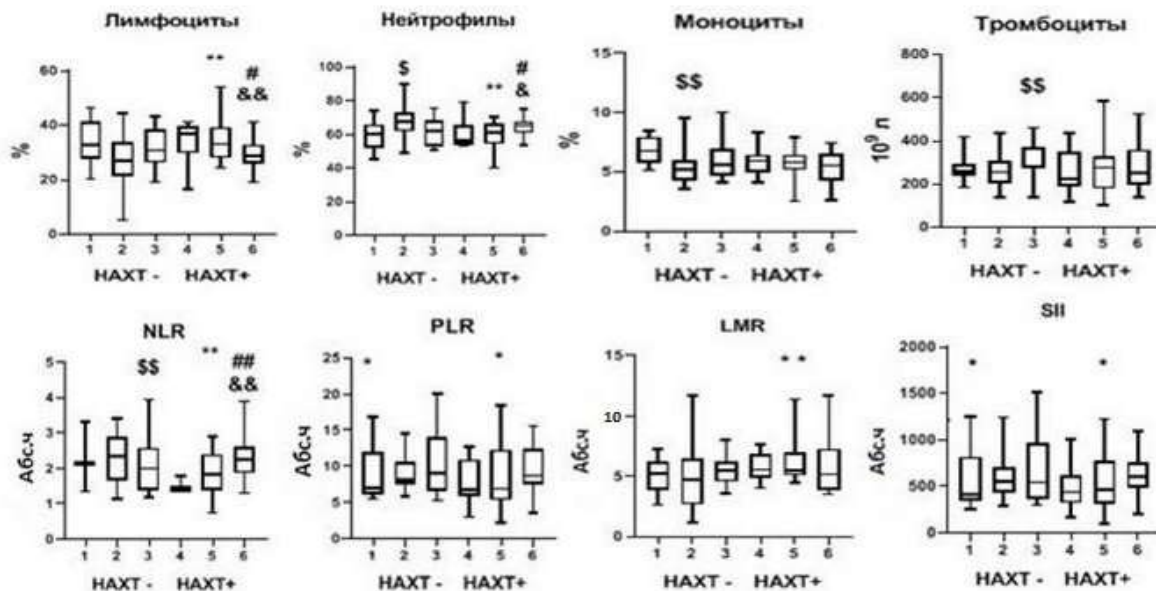


Рис. 2. Параметры ПС в зависимости от морфологических изменений бронхиального эпителия, наличия ГМ и проведения НАХТ у пациентов с НМРЛ (Me(Q1-Q3))

Примечание: \$\$\$ – $p<0,05$ по сравнению с группой 1; ** – $p<0,05$ по сравнению с группой 2; # – $p<0,05$ по сравнению с группой 4; && – $p<0,05$ по сравнению с группой 5; \$ – $p<0,09$ по сравнению с группой 1, * – $p<0,09$ по сравнению с группой 2; & – $p<0,09$ по сравнению с группой 5; # – $p<0,09$ по сравнению с группой 6. НАХТ – неоадьювантная химиотерапия; Абс. ч. – абсолютное число NLR – отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio), PLR – отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов (platelet-to-lymphocyte ratio), LMR – отношение количества лимфоцитов к количеству моноцитов (lymphocyte-to-monocyte ratio), SII – системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index) – отношение произведения числа нейтрофилов и тромбоцитов к числу лимфоцитов

Проведение многофакторного анализа (метод логистической регрессии) позволило подтвердить выраженные различия параметров ПС (величина воспалительного индекса SII, сывороточная концентрация IL-6, CCL2 (MCP-1) и CXCL12 (SDF-1)) у пациентов с НМРЛ в зависимости от наличия/отсутствия морфологических изменений бронхиального эпителия: уровень ПС при наличии БКГ был выше, чем при отсутствии БКГ, смежных с опухолью (Chi-square=10,0, $p=0,0403$; чувствительность модели составила 100%, специфичность – 100%).

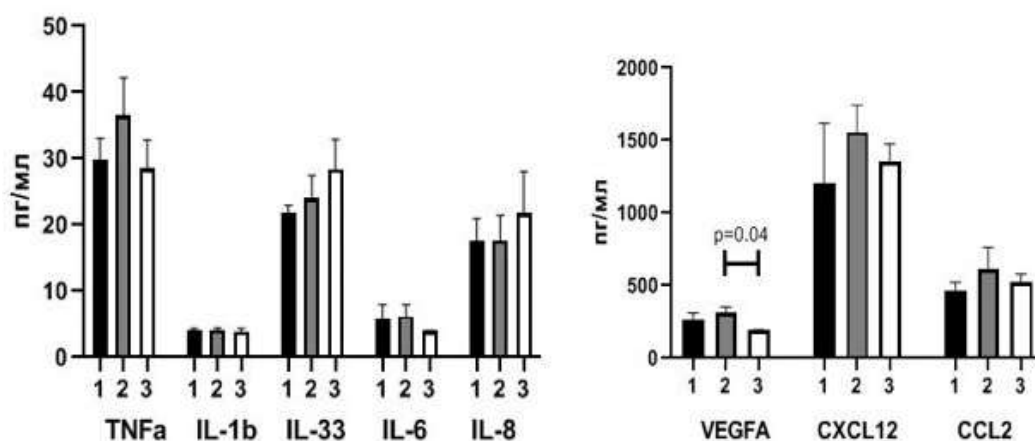


Рис. 3. Сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов в зависимости от морфологических изменений бронхиального эпителия и наличия ГМ у пациентов, не получавших НАХТ (Me(Q1-Q3))

Примечание: 1 – группа пациентов без базальноклеточной гиперплазии и гематогенных метастазов (БКГ–ГМ–), 2 – группа пациентов с базальноклеточной гиперплазией и без метастазов (БКГ+ГМ–), 3 – группа пациентов с базальноклеточной гиперплазией и гематогенными метастазами (БКГ+ГМ+)

Особенности провоспалительного статуса в зависимости от наличия гематогенных метастазов и характера морфологических изменений эпителия в мелких бронхах при НМРЛ в группе пациентов без проведения НАХТ

Сравнение параметров ПС у пациентов группы БКГ+ГМ+ (группа 3) (рис. 1) с аналогичными параметрами групп БКГ–ГМ– (группа 1) и БКГ+ГМ– (группа 2) не выявило статистически значимых различий между ними (рис. 2). Сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов у пациентов с БКГ–ГМ– (группа 1) и БКГ+ГМ– (группа 2) также статистически не различалась (рис. 3). При сравнении показателей ПС в группах пациентов с наличием морфологических изменений бронхиального эпителия, но различающихся по наличию ГМ (БКГ+ГМ– (группа 2) и БКГ+ГМ+ (группа 3)) была обнаружена меньшая концентрация VEGF A в крови пациентов с БКГ+ГМ+ (группа 3) ($p=0,04$) (рис. 3).

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий параметров ПС, оцененных с помощью непараметрических критериев, использование метода логистической регрессии позволило показать ассоциацию выраженности ПС с наличием БКГ и высоким риском развития ГМ при НМРЛ ($\text{Chi-square}=15,6$, $p=0,0014$; чувствительность модели составила 100%, специфичность – 100%).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень ПС ассоциирован с высоким риском развития гематогенных метастазов НМРЛ в

группе пациентов, не получавших НАХТ, у которых в мелких бронхах, смежных с опухолью, регистрировалось развитие БКГ.

Влияние НАХТ на параметры провоспалительного статуса у пациентов с НМРЛ в зависимости от морфологических изменений эпителия мелких бронхов и наличия гематогенных метастазов

При сравнении показателей ПС у пациентов с БКГ–ГМ– в зависимости от назначения НАХТ (группа 1 и группа 4) не было обнаружено статистически значимых различий. На уровне тенденции наблюдалось снижение воспалительного индекса NLR ($p_{1-4}=0,08$).

Сравнение показателей ПС пациентов с БКГ+ГМ– в зависимости от проведения НАХТ (группа 2 и группа 5) выявило статистически значимые различия между группами. У пациентов, которым проводилась НАХТ, наблюдались значимое повышение количества лимфоцитов ($p_{2-5}=0,02$), величины воспалительного индекса LMR ($p_{2-5}=0,02$), снижение количества нейтрофилов ($p_{2-5}=0,02$) и величины воспалительных индексов NLR ($p_{2-5}=0,01$), PLR ($p_{2-5}=0,06$) и SII ($p_{2-5}=0,07$) по сравнению с пациентами, которым НАХТ не назначалась. Полученные данные свидетельствуют о том, что НАХТ снижает выраженность ПС в группе пациентов с высоким риском развития ГМ (БКГ+).

Статистически значимых различий между группами пациентов с БКГ+ГМ+, различающихся проведением НАХТ (группа 3 и группа 6), обнаружено не было ($p_{3-6}>0,05$; рис. 2). Показатели выраженности ПС в группах больных с НАХТ и отсутствием ГМ, но различающихся по морфологическим изменениям бронхиального эпителия (БКГ–ГМ– (группа 4) и БКГ+ГМ– (группа 5)), также не имели значимых различий.

Выраженность параметров ПС различалась при сравнении групп пациентов в зависимости от наличия ГМ и БКГ, которые получали НАХТ (БКГ–ГМ– (группа 4) и (БКГ+ГМ+ (группа 6)). На уровне тенденции в группе 6 было меньшим количество лимфоцитов ($p_{4-6}=0,08$) и выше количество нейтрофилов ($p_{4-6}=0,08$), статистически значимо был выше NLR ($p_{4-6}=0,03$) (рис. 2) по сравнению с группой 4. В соответствии с результатом многофакторного анализа высокий риск развития ГМ был связан с уровнем NLR и низкой степенью дифференцировки опухоли при наличии БКГ (Chi-square=8,26, $p=0,0160$; чувствительность модели составила 63%, специфичность – 76%).

При сравнении ПС у пациентов, получавших НАХТ, с БКГ+ГМ+ (группа 6) с группой пациентов БКГ+ГМ– (группа 5) был выявлен ряд отличий. При наличии ГМ (группа 6) были ниже количество лимфоцитов ($p_{5-6}=0,04$) и выше воспалительный индекс NLR ($p_{5-6}=0,04$). На уровне тенденции было большим количество нейтрофилов ($p_{5-6}=0,09$).

Интегральная количественная оценка маркеров ПС (воспалительных индексов, концентрации провоспалительных цитокинов) позволила судить о выраженности ПС.

Результаты позволяют обсуждать ассоциацию ПС с риском гематогенного метастазирования с учетом наличия в мелких бронхах БКГ и проведения НАХТ.

В настоящем исследовании показано, что у пациентов с НМРЛ ГМ ассоциировано с более высоким уровнем параметров ПС при наличии в мелких бронхах БКГ, как в группах НМРЛ с наличием, так и без проведения НАХТ.

Судя по результатам оценки ПС в группах пациентов, которым не проводилась НАХТ и в течение пяти лет отсутствовали ГМ, можно полагать, что развитие БКГ ассоциировано с более выраженным уровнем ПС. Следует отметить, что большая выраженность ПС при наличии БКГ согласуется с отмеченной О.В. Панковой и соавт. (2016) более выраженной воспалительной инфильтрацией в слизистой мелких бронхов при наличии в ней БКГ в сравнении со случаями, когда последняя отсутствовала [10, 11].

Несмотря на большое количество исследований прогностического значения различных воспалительных индексов, практически отсутствуют работы, в которых учитывалось бы влияние НАХТ. Обобщая полученные нами результаты, можно прийти к выводу, что влияние НАХТ существенно и ассоциировано с характером морфологических изменений в эпителии смежных с опухолью бронхов. Реакция на НАХТ сложной функциональной системы, обуславливающей изменения множества разных параметров ПС, при БКГ– характеризуется значимым уменьшением уровня ПС. Однако этот феномен наблюдается только в группе, в которой в течение 5 лет не были выявлены ГМ. В группе с гематогенным метастазированием такой эффект НАХТ отсутствовал. Можно предполагать, что снижение выраженности ПС в ответ на НАХТ связано с низким риском ГМ. На фоне НАХТ проявилась ассоциация ГМ и с выраженностью ПС. Выраженность ПС у пациентов с ГМ, получавших НАХТ (группа 3), оказалась более высокой как по отношению к группе без ГМ и без изменений бронхиального эпителия (БКГ–ГМ– (группа 1)), так и по отношению к группе без ГМ с изолированной БКГ бронхиального эпителия (БКГ+ГМ– (группа 2)). Обращает на себя внимание, что спектр параметров ПС, связанных с риском гематогенного метастазирования, различен в группах с наличием и отсутствием НАХТ. Результаты исследования, свидетельствующие об ассоциации параметров ПС с развитием ГМ при НМРЛ, согласуются с существующими представлениями о роли механизмов, лежащих в основе развития воспалительных реакций, в формировании преметастатических ниш – «почвы» для ГМ. Кроме этого, результаты проведенного исследования косвенно подтверждают гипотезу, которая объясняет природу ассоциации БКГ эпителия мелких бронхов с высоким риском отдаленного метастазирования при НМРЛ особенностями иммуновоспалительных реакций [13].

Заключение

Гематогенное метастазирование при НМРЛ ассоциировано с более высоким уровнем ПС как у пациентов, не получавших НАХТ, так и на фоне проведенной НАХТ. Однако для прогнозирования риска развития ГМ у пациентов, которые получали НАХТ и не подвергались подобной терапии, необходимо учитывать разные параметры ПС. Наличие БКГ в мелких бронхах у пациентов с НМРЛ ассоциировано с более выраженным уровнем ПС. НАХТ влияет на уровень ПС: уменьшает выраженность ПС при наличии БКГ и не влияет на ПС при отсутствии БКГ.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента РФ НШ-2701.2020.7.

Список литературы

1. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. Journal of clinical immunology. 2013. vol. 33. no. 1. P.79-84. DOI: 10.1007/s10875-012-9847-0.
2. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // Биохимия. 2012. Т. 77. №1. С.130-139. DOI: 10.1134/S0006297912010142.
3. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. Nature Reviews Cancer. 2013. vol. 13. no. 7. P. 511-518. DOI: 10.1038/nrc3536.
4. Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J.M, Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Pachmann K., Vaidya J.S. Promising development from translational or perhaps anti-translational research in breast cancer. Clinical and Translational Medicine. 2012 vol.1. no. 1. P. 1-11. DOI: 10.1186/2001-1326-1-17.
5. Zhao Z., Zhao X., Lu J., Xue J., Liu P., Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. Archives of gynecology and obstetrics. 2018. vol. 297. no. 4. P. 849-857. DOI: 10.1007/s00404-018-4678-8.
6. Sun H., Yin C.Q., Liu Q., Wang F., Yuan C.H. Clinical significance of routine blood test-associated inflammatory index in breast cancer patients. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2017. vol. 23. P. 5090-5095. DOI: 10.12659/MSM.906709.
7. Ma M., Yu N., Wu B. High systemic immune-inflammation index represents an unfavorable prognosis of malignant pleural mesothelioma. Cancer management and research. 2019. vol. 11. P.

3973. DOI: 10.2147/CMAR.S201269.

8. Stotz M., Pichler M., Absenger G., Szkandera J., Armingier F., Schaberl-Moser R., Samonigg H., Stojakovic T., Gerger, A. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *British journal of cancer*. 2014. vol. 110. no. 2. P. 435-440. DOI: 10.1038/bjc.2013.785.

9. Chan J.C., Chan D.L., Diakos C.I., Engel A., Pavlakis N., Gill A., Clarke S.J. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2017. vol. 110. no. 3. P. 539. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001743.

10. Денисов Е.В., Панкова О.В., Якушина В.Л., Геращенко Т.С., Таширева Л.А., Тузиков С.А., Перельмутер В.М. Предопухолевые изменения в бронхолегочном эпителии больных раком легкого: клинические аспекты и экспрессионные особенности: материалы 2-й Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (г. Москва, 6-8 декабря 2016 г.) // *Успехи молекулярной онкологии*. 2016. Т. 3. № 4. С. 15-16.

11. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmuter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumor Biology*. 2016. vol. 37.no. 3. P. 3599-3607. DOI:10.1007/s13277-015-4196-2.

12. Travis W.D., Brambilla E., Burke A., Marx A., Nicholson A.G. (Eds.). WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. International Agency for Research on Cancer. 2015. DOI: 10.1097/jto.0000000000000663.

13. Greenberg A.K., Yee H., Rom W.N. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory research*. 2002. vol. 3. no. 1. P. 1-10. DOI: 10.1186/rr170.