

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ЗЕМЦОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.17 – Хирургия

14.01.12 – Онкология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Яблонский Пётр Казимирович

доктор медицинских наук
Раскин Григорий Александрович

Санкт-Петербург – 2021

Оглавление

	Стр
Введение.....	4
Глава 1. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НМРЛ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .	14
1.1. Особенности лимфогенного метастазирования опухоли как фактор прогноза у оперированных больных НМРЛ.....	14
1.2. Прогностическая роль объема лимфодиссекции в ходе хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого.....	25
1.3. Прогностическая роль ПЭТ/КТ у больных I-II стадиями НМРЛ.....	29
1.4. Влияние маркеров воспаления периферической крови на прогноз больных ранними стадиями НМРЛ.....	31
1.5. Иммунологические и биологические особенности опухоли у больных НМРЛ.....	37
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования	44
2.2. Характеристика исследуемой группы пациентов	45
2.3. Основные методы исследования	48
2.4. Основные принципы хирургического лечения пациентов.....	52
2.5. Исследование экспрессии PD-L1, ALDH1, CD8 и CD44.....	55
2.6. Статистический анализ данных.....	58
Глава 3. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ	60

3.1. Анализ отдаленных результатов лечения больных в зависимости от общеклинических факторов.....	60
3.2. Анализ отдаленных результатов лечения больных IIIA(N2) стадией НМРЛ зависимости от особенностей лимфогенного метастазирования опухоли.....	63
Глава 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ I-II СТАДИЯМИ НМРЛ.....	72
Глава 5. АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ НМРЛ.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак легкого является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире (Ettinger D.S. et al., 2021; Wankhede D. et al., 2021). В настоящее время основным критерием, определяющим прогноз заболевания пациентов, страдающих раком легкого, является стадия опухоли, установленная в соответствии с международной классификацией TNM (Schil P.E. et al., 2018; Ettinger D.S. et al., 2021). Так, по данным крупных многоцентровых исследований, 5-летняя выживаемость больных при I стадии составляет лишь 68%-92%, при II варьирует от 40% до 60%, а при IIIA не превышает 15-37% (Goldstraw P. et al., 2016; Shien K. et al., 2016; McDonald F. et al., 2017; Zhao Y. et al., 2019). Многие авторы сходились во мнении, что степень лимфогенного распространения опухоли является одним из ведущих прогностических факторов при выборе оптимальной тактики лечения и определении возможностей хирургического лечения у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (Яблонский П.К. и др., 2015; Mo Y. et al., 2015). При I-II стадиях НМРЛ основным методом лечения является радикальное хирургическое вмешательство, в то время как у пациентов с IIIA-N2 стадией рака легкого роль хирургического лечения окончательно не определена (McDonald F. et al., 2017; Postmus P.E. et al., 2017; Sanchez-Lorente D. et al., 2018). В соответствии с последними практическими рекомендациями по диагностике и лечению НМРЛ существенное значение в лечении пациентов с IIIA (N2) стадией имеет химиолучевая терапия, а оперативное вмешательство следует рассматривать только в составе мультимодального лечения (Петров А.С. и др., 2020; Schil V. et al., 2008; Shien K. et al., 2016). При этом, вовлечение в опухолевый процесс одной группы лимфатических узлов (ЛУ), наличие «прыгающих» метастазов или микрометастазов являются благоприятными прогностическими факторами, в то время как метастатическое поражение

бифуркационных и не доля-специфичных лимфоузлов сопровождается снижением показателей 5-летней выживаемости (Sun Y. et al., 2014; Eckardt J. et al., 2017; Hofmann H.S. et al., 2018; Yang M.Z. et al., 2019; Zhang J. et al., 2020). Очевидно, что гетерогенность N2 стадии обуславливает неоднозначные результаты лечения больных местно-распространенным НМРЛ и должна учитываться при определении показаний и сроков выполнения операции у данной категории пациентов.

Общепринято, что при ранних стадиях НМРЛ «золотым стандартом» лечения является радикальное хирургическое вмешательство (Ганцев Ш.Х. и др., 2017; McDonald F. et al., 2017; Postmus P.E. et al., 2017; Ettinger D.S. et al., 2021). Однако даже среди больных НМРЛ, оперированных по поводу I-II стадий заболевания, нередко наблюдаются ранние рецидивы и прогрессирование опухоли, что с одной стороны отражает несовершенство и ограничения системы TNM, а с другой – подчеркивает необходимость изучения и оценки других факторов прогноза заболевания (Ruffini et al., 2009; Goldstraw P. et al., 2016; Schil P.E. et al., 2018). В последние годы многие авторы помимо стандартных прогностических факторов (пол, возраст, гистологический тип опухоли, стадия злокачественного заболевания) описывают прогностическую ценность маркеров периферической крови, ассоциированных с системным воспалением (Mizuguchi S. et al., 2018; Gao Y. et al., 2018; Hamid U.I. et al., 2019; Ettinger D.S. et al., 2021). Наиболее обсуждаемыми в литературе являются такие показатели периферической крови, как отношение нейтрофилов и лимфоцитов (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НЛИ), тромбоцитов и лимфоцитов (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ) и отношение произведения нейтрофилов и тромбоцитов к лимфоцитам (индекс системного воспаления, ИСВ). Y. Gao и соавторами (2018) отмечено, что при высоком значении ИСВ у больных I стадией НМРЛ 5-летняя выживаемость составляет 48,2% против 68,6% при низком значении индекса. Повышение НЛИ, по данным S. Mizuguchi (2018), также сопровождалось ухудшением отдаленных

результатов хирургического лечения больных, а 5-летняя выживаемость на ранних стадиях НМРЛ при его высоком и низком значении составила 58% и 77% соответственно. По мнению ряда авторов, высокое значение ТЛИ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у больных НМРЛ (Zhao Q.T. et al., 2016; Chen Y. et al., 2018). Однако, по результатам мета-анализа, проведенного в 2019 году Y. Wang et al., было выявлено, что только индекс системного воспаления имеет прогностическое значение у больных оперированных по поводу НМРЛ.

Многими авторами отмечено, что показатели метаболической активности опухоли по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), являются прогностическими факторами при НМРЛ (Яблонский П.К. и др., 2017; Ren H.L. et al., 2016; Wang S. et al., 2020). Однако пороговое значение SUV для оценки прогноза пациентов с НМРЛ в исследованиях различно. Некоторые авторы определяли уровень $SUV > 4$ как прогностический фактор возникновения рецидива заболевания, в то время как по данным J. Vansteenkiste и соавторов SUV первичной опухоли в легком более 7 являлось неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (Vansteenkiste J. et al., 2019) .

Низкие показатели выживаемости и раннее прогрессирование заболевания свидетельствуют о том, что при определении показаний к хирургическому лечению при ранних стадиях НМРЛ необходимо учитывать и дополнительные факторы, включающие в себя иммуно-биологические характеристики опухоли (Имянитов Е.Н., 2017; Лактионов К.К. и др., 2017). К подобным критериям относят экспрессию клетками опухоли PD-L1, наличие инфильтрирующих опухоль CD8-положительных лимфоцитов, маркеры опухолевых стволовых клеток CD44, альдегиддегидрогеназа-1 (Aldehyde dehydrogenase1, ALDH1) и другие (Hu B. et al., 2017; Tiwari N. et al., 2018; Heng W. et al., 2019). Прогностическая роль экспрессии белка PD-L1 весьма противоречива и неоднозначна. В 2017 году Y. He и соавторы в

своей работе отметили, что высокий уровень экспрессии PD-L1 как на ранних стадиях НМРЛ, так и при местно-распространенной форме опухоли ассоциирован с ранним рецидивом заболевания после перенесенного хирургического лечения. По данным исследований S. Cui и соавторов, низкий уровень экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками коррелирует с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (Cui S. et al., 2017). Однако M.S.Tsao и соавторами было выявлено, что у больных I-II стадиями НМРЛ определение экспрессии PD-L1 не имеет прогностической ценности (Tsao M. et al., 2017). Кроме того, по результатам исследования L. Inconvaia (2019) высокий уровень экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 рассматривался как предиктивный фактор в ответ на проводимое лекарственное лечение у больных местно-распространенным раком легкого.

Помимо клеток опухоли, микроокружение представлено опухоль-ассоциированными макрофагами и лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль (tumor-infiltrating lymphocytes, ТИЛ-клетки), большая часть которых представлена Т-лимфоцитами (Hendry S. et al., 2017). Некоторые авторы полагают, что уровень ТИЛ-клеток является независимым прогностическим фактором у больных НМРЛ (Lee H.E. et al., 2008). Z. Horne et al. (2014), в своей работе отметили, что отдаленные результаты хирургического лечения больных ранними стадиями НМРЛ значимо лучше в группе пациентов с высоким уровнем ТИЛ-клеток (ТИЛ+), чем у больных с низким уровнем инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами (ТИЛ-), а безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 87% против 73% соответственно. E. Ruffini и соавторы (2009) выявили, что наилучшие отдаленные результаты у больных с ТИЛ+ наблюдаются лишь при плоскоклеточном варианте строения опухоли. По данным исследований также отмечено, что опухоли с высоким уровнем экспрессии опухолевых стволовых клеток, более агрессивны, а отдаленные результаты лечения у таких больных значительно хуже (Пушкинская М.В. и др., 2016; Pine S.R. et al., 2008; Heng W. et al., 2019). По мнению ряда авторов, высокий уровень экспрессии ALDH1 коррелирует с улучшением показателей

выживаемости, тогда как другие исследователи сообщили, что экспрессия ALDH1 является неблагоприятным прогностическим фактором при раке легкого (Park et al., 2016; Tiwari N. et al., 2018). Согласно современным исследованиям при различных типах злокачественных опухолей высокий уровень экспрессии CD44 ассоциирован с прогрессированием заболевания, однако при НМРЛ определение последнего в качестве фактора прогноза остается спорным, главным образом, из-за ограниченного числа пациентов в исследованиях (Luo Z. et al., 2014; Hu B. et al., 2017). Таким образом, исследования о влиянии вышеперечисленных факторов на прогноз больных НМРЛ противоречивы или недостаточны и требуют более детального изучения.

Степень разработанности темы исследования

В мировой литературе публикации, посвященные вопросам влияния патоморфологических, биологических и иммунологических факторов прогноза на результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого при различных вариантах лимфогенного метастазирования опухоли противоречивы, а исследования, в которых проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения НМРЛ в зависимости от особенностей противоопухолевого иммунитета, биологической агрессивности опухоли, а также маркерного профиля опухолевых стволовых клеток, в отечественной литературе нам не встретились.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого путем уточнения прогностической значимости ряда клинико-анатомических, патоморфологических и иммуно-биологических характеристик опухоли.

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных I-III стадиями НМРЛ в зависимости от особенностей лимфогенного метастазирования опухоли.

2. Сопоставить влияние клинических, рентгенологических, патоморфологических и лабораторных факторов на прогноз заболевания у больных, оперированных по поводу ранних стадий НМРЛ.
3. С помощью метода иммуногистохимии изучить влияние иммунологических и биологических свойств опухоли на отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с НМРЛ I стадии.
4. Провести сравнительный анализ биологических и иммунологических характеристик опухоли при раннем прогрессировании заболевания у больных I стадией НМРЛ.

Научная новизна исследования

Впервые обоснована возможность хирургического лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком лёгкого с учетом гетерогенности N2.

Впервые в отечественной литературе продемонстрирована значимость в качестве факторов прогноза уровень накопления SUV первичной опухоли в легком при позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) и маркеров системного воспаления (индекс системного воспаления и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) у больных на ранних стадиях НМРЛ.

Впервые сформулирована оригинальная концепция, объясняющая раннее прогрессирование рака легкого после радикальных операций у больных I стадией НМРЛ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сопоставление клинических, патоморфологических, биологических и иммунологических критериев течения заболевания у больных I-III стадиями немелкоклеточного рака легкого позволило выявить прогностические факторы, которые характеризуют не только степень распространения заболевания (TNM стадия), но и биологические особенности опухолевого роста и эффективность иммунного ответа

пациента. Одним из возможных путей улучшения отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ является учет всех этих факторов как при определении показаний к самому хирургическому вмешательству, так и при назначении адъювантного лечения.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы сформирована путем последовательного применения методов научного познания (общенаучных и специальных). Актуальность, цель и задачи исследования сформулированы на основании анализа зарубежной и отечественной литературы.

Объектом сплошного ретроспективного исследования явились 535 пациентов с диагнозом НМРЛ, находившихся на лечении на базе кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2» с октября 2003 по декабрь 2017 года. Для получения необходимой научной информации применялись основные клинические, лабораторные, инструментальные, а также общенаучные методы. Предметом исследования было изучение отдаленные результаты хирургического лечения больных I-III стадиями немелкоклеточного рака легкого. На основании полученных данных были выявлены факторы, влияющие на прогноз у пациентов, оперированных по поводу I-III стадий НМРЛ, а также определены иммуно-биологические особенности опухоли при раннем рецидиве заболевания.

При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие метастазов в бифуркационных лимфоузлах, метастатическое поражение двух и более зон лимфатических узлов, а также N2 стадия, установленная на предоперационном этапе, являются неблагоприятными факторами в отношении прогноза заболевания у пациентов, перенесших хирургическое лечение при IIIA (N2) стадии НМРЛ.
2. Возраст больного старше 70 лет, $SUV \geq 6$ в проекции опухоли в легком по данным ПЭТ/КТ, значения индекса системного воспаления $\geq 489,67 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\geq 2,03 \times 10^9/\text{л}$ являются факторами, ухудшающими прогноз оперированных больных на ранних стадиях НМРЛ.
3. Высокий уровень экспрессии клетками опухоли белка PD-L1 является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с I стадией НМРЛ.
4. Сочетание высокого значения уровня экспрессии PD-L1 и маркера опухолевых стволовых клеток ALDH1 при низком уровне инфильтрации опухоли CD8-положительными лимфоцитами являются факторами прогрессирования заболевания у больных, оперированных по поводу I стадии НМРЛ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты научного исследования внедрены в практику работы центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» (г. Санкт-Петербург), центра торакальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), онкоторакального отделения СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»(г. Санкт-Петербург), а также используются в педагогической, научной и практической деятельности сотрудниками кафедры госпитальной хирургии Медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Основные положения диссертационного исследования были представлены и доложены на XVIII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» в 2015 году (Санкт-Петербург, Россия); на XXIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» в 2020 году (Санкт-Петербург, Россия); на XXV международном конгрессе Европейского общества торакальных хирургов в 2017 году (Инсбрук, Австрия); на международном конгрессе Европейского респираторного общества в 2018 году (Париж, Франция).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в которых изложены основные положения диссертационного исследования. Из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автором совместно с руководителями определена цель научной работы. Самостоятельно поставлены задачи, разработан дизайн

исследования, произведен поиск, а также анализ отечественной и зарубежной литературы. При сборе материала проведена значительная работа по созданию базы данных на 535 пациентов, находившихся на лечении в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» с 2003 по 2017 гг. Самостоятельно осуществлено клиническое обследование, до- и послеоперационное ведение, а также анализ результатов лечения большей части пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших лечение с 2012 года. Автор лично участвовала в большинстве оперативных вмешательств с 2015 года, принимая непосредственное участие в операциях у больных как на этапе хирургического стадирования, так и при выполнении анатомической резекции легкого. Совместно с патоморфологами производила оценку результатов иммуногистохимического исследования гистологических препаратов. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, 5 глав, включающих 13 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 32 рисунками. Список литературы включает 194 источника, среди которых 19 работ отечественных авторов и 175 зарубежных.

ГЛАВА 1

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ У ОПЕРИРОВАННЫХ
БОЛЬНЫХ НМРЛ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Глава 1.1 Особенности лимфогенного метастазирования опухоли как фактор прогноза у оперированных больных НМРЛ

В середине XX века французский хирург Pierre Denoix разработал классификацию TNM, в соответствии с которой определение стадии злокачественного опухолевого заболевания включало в себя оценку первичной опухоли (T), вовлечение регионарных лимфоузлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M). В настоящее время официальным действующим документом является 8-ой пересмотр TNM классификации, опубликованный в 2017 году (Brierly J.D. et al., 2017). Классификация НМРЛ по системе TNM представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация НМРЛ по системе TNM 8-го пересмотра

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0

	T3 T4	N2 N2	M0 M0
IIIС	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	Любой T	Любой N	M1
IVA	Любой T	Любой N	M1a M1b
IVB	Любой T	Любой N	M1c

Основными и общепринятыми факторами, определяющими как прогноз больных, так и показания к хирургическому лечению являются стадия заболевания по классификации TNM и функциональный статус пациента (Goldstraw P. et al., 2016). Многие авторы считают, что точное и детальное определение степени лимфогенного метастазирования опухоли является основополагающим моментом в принятии решения о возможности выполнения хирургического этапа лечения у больных НМРЛ (Shien K. et al., 2016; Yun J.K. et al., 2019; Zhao Y. et al., 2019). Прежде всего, это касается N2 стадии, которая характеризуется выраженной гетерогенностью в отношении метастатического поражения лимфоузлов средостения, что в свою очередь обуславливает неоднозначные результаты лечения больных IIIA(N2) стадией НМРЛ (Rush V.W. et al., 2007; Zhao Y. et al., 2019).

Тем не менее, даже тщательное соблюдение международных рекомендаций как в отношении определения показаний к операции, так и при выполнении самих хирургических вмешательств, не всегда обеспечивает удовлетворительные результаты лечения пациентов НМРЛ. Так, по данным крупных многоцентровых исследований, 5-летняя выживаемость больных при I стадии (N0) составляет лишь 68%-92%, при II (N1) варьирует от 53% до 60%, а при IIIA (N2) и вовсе не превышает 35-37% (Goldstraw P. et al, 2016).

Для точного определения N стадии НМРЛ необходимо использовать подробную классификацию медиастинальных и бронхопульмональных лимфатических узлов. В настоящее время наиболее распространенной схемой, используемой в клинической практике, является классификация,

предложенная Международной ассоциацией по изучению рака легкого (The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC), которая включает в себя нумерацию лимфатических узлов в зависимости от их анатомической локализации и отношения к трахео-бронхиальному дереву и медиастиальной плевре (Rush V.W. et al., 2009; De Leun P. et al., 2015). Кроме того, в предложенной классификации группы лимфатических узлов разделены на зоны, включающие в себя одну или несколько групп ЛУ (рисунок 1).

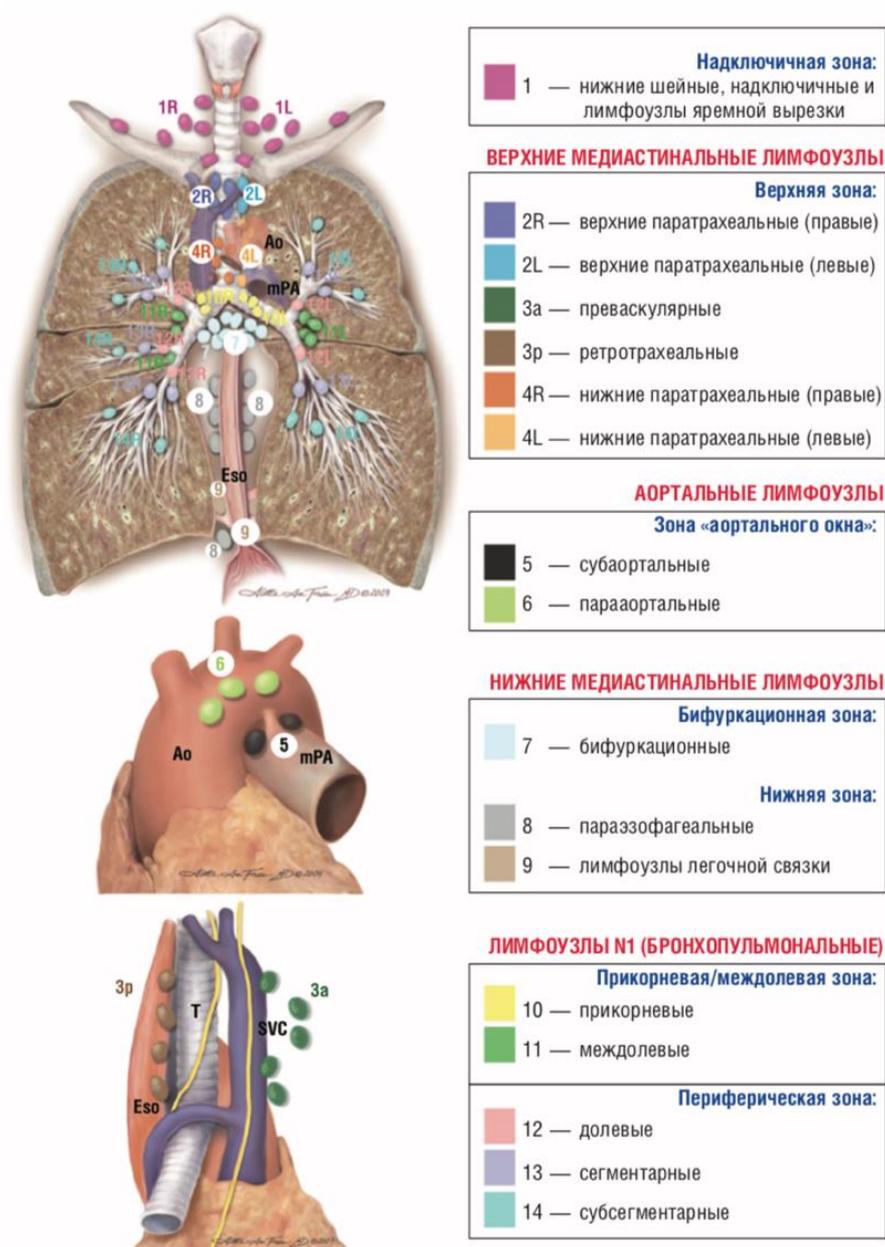


Рисунок 1 – Схема бронхопульмональных и медиастинальных ЛУ (IASLC) (Rush V.W. et al., 2009)

В восьмом издании классификации НМРЛ по системе TNM по-прежнему представлено четыре варианта N критерия, включающие в себя подразделение на стадии исключительно в зависимости от расположения метастатически пораженных лимфатических узлов (таблица 2) (Brierly J.D. et al., 2017).

Таблица 2 – Классификация критерия N по системе TNM 8-го пересмотра в зависимости от вовлечения лимфатических узлов средостения при НМРЛ

NX	Региональные лимфоузлы невозможно оценить
N0	Метастазы в региональных лимфатических узлах отсутствуют
N1	Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных грудных лимфатических узлах и внутрилегочных узлах, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы
N2	Метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или бифуркационных лимфатических узлах
N3	Метастазы в лимфатических узлах средостения или корня легкого на противоположной от опухоли стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлах независимо от стороны поражения

Тем не менее, Международной ассоциацией по изучению рака легкого было предложено дополнительное подразделение критерия N в зависимости от одиночного или множественного метастатического поражения лимфоузлов уровней N1 и N2, а также с учетом наличия или отсутствия «прыжковых» метастазов (таблица 3) (Asamura H. et al., 2015).

Таблица 3 – Классификация N стадии в зависимости от характера метастатического поражения ЛУ уровней N1 и N2 с учетом отдаленных результатов лечения (IASLC)

Варианты N1 и N2 стадий	5-летняя выживаемость
N1a одиночное поражение бронхопульмональных ЛУ	58%
N1b множественное поражение бронхопульмональных ЛУ	50%
N2a1 одиночное поражение медиастинальных ЛУ без метастазов уровня N1 («прыжковые метастазы»)	52%
N2a2 одиночное поражение медиастинальных ЛУ и метастазами уровня N1	41%
N2b множественное поражение медиастинальных ЛУ	36%

При этом отмечено, что отдаленные результаты лечения и прогноз больных НМРЛ с одиночным и множественным метастатическим поражением лимфоузлов уровней N1 и N2 различны. Так, 5-летняя выживаемость пациентов при наличии «прыжковых» N2 метастазов значительно выше, чем у больных с множественными метастазами в лимфоузлы средостения или метастатическим поражением лимфоузлов уровней N1 и N2 и составляет 52% против 36% и 41% соответственно (Asamura H. et al., 2015).

Согласно данным литературы, «прыжковые» лимфогенные метастазы выявляются с частотой от 12% до 42% у больных IIIA(N2) стадией НМРЛ (Prenzel K.L. et al., 2004; Seyrek Y. et al., 2021; Wang Z. et al., 2021). При этом отмечено, что наличие «прыжковых» метастазов характеризуется улучшением отдаленных результатов лечения, которые приближаются к показателям выживаемости при N1 стадии НМРЛ, а безрецидивная 5-летняя выживаемость больных составляет 62% против 48% у пациентов с метастазами в зонах N1 и N2 при IIIA(N2) стадии НМРЛ (Yun J.K. et al., 2019). Z. Wang и соавторами в результате проведенного мета-анализа

показано, что наличие «прыжковых» метастазов ассоциировано с увеличением показателей как общей, так и безрецидивной 5-летней выживаемости, а также является благоприятным фактором в отношении прогноза заболевания у больных IIIA(N2) стадией НМРЛ (Wang Z. et al., 2021). Ряд исследователей связывает данный феномен с существованием альтернативного варианта лимфооттока, который характеризуется дренированием лимфы от легкого в лимфатические узлы средостения, минуя бронхопульмональные лимфоузлы. Однако другие авторы полагают, что выявление «прыжковых» метастазов может быть связано с распространением клеток опухоли в случаях ее инвазии в висцеральную плевру в медиастинальные лимфатические узлы через париетальную плевру, а также при пропуске микрометастазов во внутрилегочных лимфоузлах во время гистологического исследования операционного материала (Taikazawa H. et al., 2014). По данным исследований Y. Seyrek et al. (2021), значимых различий выживаемости в зависимости от метастатического поражения бронхопульмональных лимфоузлов при IIIA(N2) стадии НМРЛ получено не было. Кроме того, авторами отмечено, что с целью оценки прогностической роли наличия или отсутствия «прыжковых» метастазов и исключения ложно-отрицательных вариантов N1(-)N2(+), помимо стандартного патоморфологического исследования операционного материала необходимо выполнять иммуногистохимическое исследование удаленных лимфоузлов (Seyrek Y. et al., 2021).

В соответствии с классификацией лимфоузлов средостения, предложенной IASLC в 2009 году, выделяют 6 зон бронхопульмональных и медиастинальных лимфоузлов: верхнюю (ЛУ 2,3,4 групп); «аортального окна» (ЛУ 5,6 групп); бифуркационную (ЛУ 7 группы); нижнюю (ЛУ 8,9 групп); прикорневую/междолевую (ЛУ 10, 11 групп) и периферическую (ЛУ 12, 13, 14 групп) (Rush V.W. et al., 2009). J.K. Yun и соавторами (2019) в результате проведенного ретроспективного исследования было показано, что наличие метастазов в нескольких зонах медиастинальных лимфоузлов

характеризуется худшими отдаленными результатами хирургического лечения больных ША(N2) стадией НМРЛ и является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания. Так, общая 5-летняя выживаемость больных при поражении одной зоны лимфоузлов средостения составила 38-50% против 27% при множественном метастатическом поражении медиастинальных ЛУ (Yun J.K. et al., 2019). Помимо этого, в исследовании проведено сравнение отдаленных результатов лечения больных НМРЛ в зависимости от количества метастатически пораженных как зон, так и групп лимфатических узлов. При этом, была выявлена схожая динамика изменений показателей выживаемости, что, по мнению авторов, подтверждает корректность использования стратификации по «зонам» для оценки лимфогенного метастазирования НМРЛ (Yun J.K. et al., 2019). По данным исследования G. Qiang и соавторов, также выявлены значимые различия отдаленных результатов лечения больных ША(N2) стадией НМРЛ в зависимости от количества метастатически пораженных зон лимфоузлов средостения, а 5-летняя выживаемость пациентов при метастазах в одной зоне ЛУ составила 40% против 12% при множественном поражении медиастинальных лимфоузлов, однако при регрессионном анализе прогностической значимости получено не было (Qiang G. et al., 2015). В исследовании T. Fernandes et al., влияния на прогноз прооперированных больных в зависимости от количества пораженных зон ЛУ средостения не выявлено (Fernandes T. et al., 2021).

Многими авторами отмечено, что бифуркационные лимфоузлы наиболее часто поражаются метастазами при НМРЛ (Guo D. et al., 2016; Eckardt J. et al., 2017). По результатам исследования J. Eckardt et al. (2017), метастатическое поражение ЛУ 7 группы было выявлено более чем у 30% больных, перенесших хирургическое лечение по поводу ША(N2) стадии НМРЛ. Кроме того, при сравнении отдаленных результатов лечения пациентов, S.Clement-Duchene и соавторами были получены значимые различия выживаемости в зависимости от особенностей лимфогенного

метастазирования опухоли в разные группы ЛУ средостения, а медиана выживаемости при наличии метастазов в бифуркационных лимфоузлах составила лишь 10,5 месяцев против 18,5 при метастатическом поражении паратрахеальных лимфоузлов (Clement-Duchene C. et al., 2018). При сравнении показателей выживаемости больных с локализацией опухоли в левом легком было выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с метастазами в ЛУ 5-6 групп и ЛУ 7 группы также значительно отличалась и составила 24,6% и 16,6% соответственно (Citak N. et al., 2015). Также многими авторами отмечено, что выявление метастазов в бифуркационных лимфоузлах является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (OR=2,207; ДИ:0,978-4,976; $p<0,05$) (Guo D. et al., 2016; Clemente-Duchene C. et al., 2018; Fernandes A.T. et al., 2021).

Согласно данным литературы, при НМРЛ лимфоотток от опухоли в легком к лимфоузлам средостения осуществляется определенным образом (Riquet M. et al., 1989; Asamura H. et al., 1999; Baba T. et al., 2012; ; Sun Y. et al., 2014). По результатам исследования M. Riquet, посвященного изучению особенностей дренирования лимфы от легких к лимфоузлам средостения, было выявлено, что лимфоотток от верхней доли справа в 76% случаев осуществляется в лимфоузлы 2R-4R групп, верхней доли слева в 90% случаев – в лимфоузлы 1,2L,3,4L,5,6 групп, и от нижних долей правого и левого легких более чем в 50% случаев – в лимфоузлы 7,8,9 групп (рисунок 2).

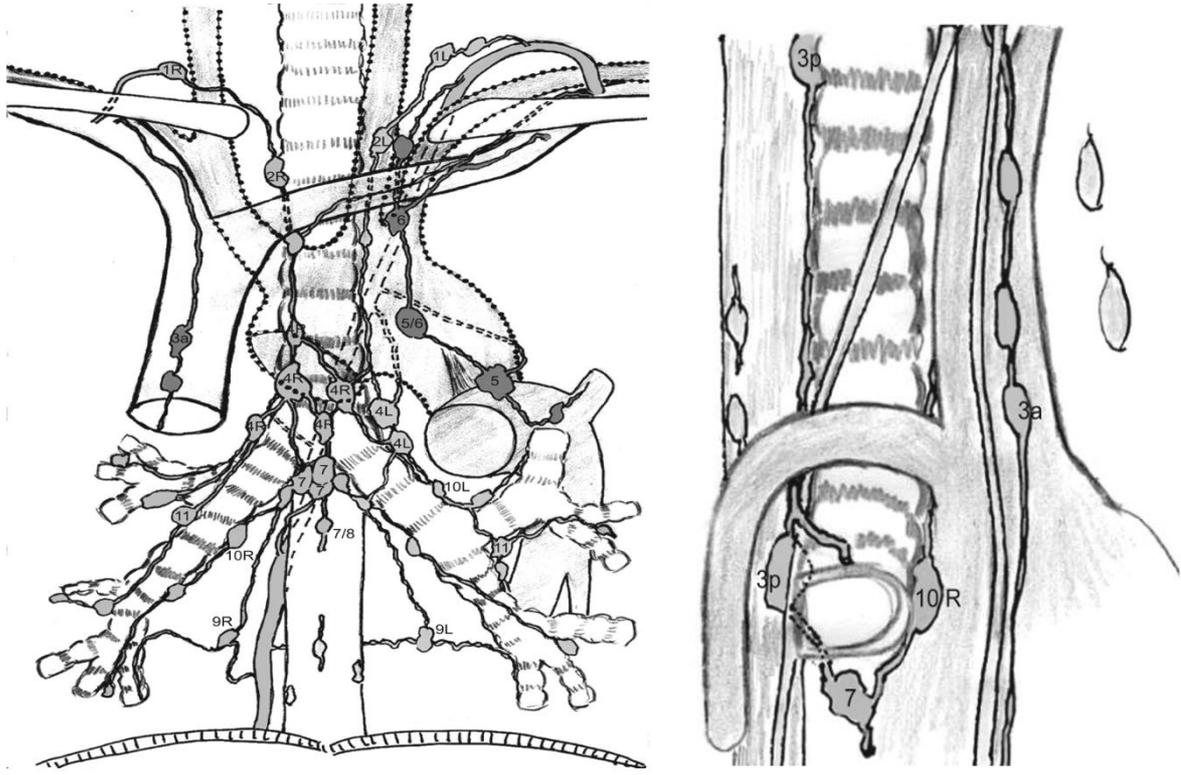


Рисунок 2 – Схема лимфооттока от легких (Riquet M. et al., 2010)

По данным исследования Н. Asamura et al. (1999), при локализации опухоли в верхней доле легкого наиболее часто выявлялись метастазы в верхней зоне ЛУ и аортопульмональных ЛУ при левосторонней локализации рака, в то время как при опухоли в нижней доле – в бифуркационной и нижней зонах ЛУ. В работе Т. Baba и соавторов, доля-специфичными лимфоузлами (ДСЛУ) для локализации опухоли в верхней доле правого легкого считались ЛУ 2R-4R групп; средней доле – ЛУ 2R-4R, 7 групп; нижней доле правого легкого – ЛУ 7, 8R-9R групп; верхней доле левого легкого – ЛУ 2L-4L, 5-6 групп; нижней доле левого легкого – ЛУ 7, 8L-9L групп (Baba T. et al., 2012). При этом, было выявлено, что наличие метастазов в неДСЛУ сопровождается снижением показателей 5-летней выживаемости, а также является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (OR=2,77; ДИ:1,09-7,08; $p<0,05$) (Liang R. et al., 2018). По данным исследования Y.Sun et al., получены аналогичные результаты, а 5-

летняя выживаемость и медиана выживаемости были значимо ниже у больных с метастатическим поражением неДСЛУ в сравнении с пациентами, у которых метастазов в неДСЛУ выявлено не было, и составили 11,7% и 24 месяца против 27,5% и 37 месяцев соответственно (Sun Y. et al., 2014).

По мнению ряда авторов, при IIIA(N2) стадии НМРЛ оценка неДСЛУ является принципиальным этапом хирургического вмешательства и может быть корректно осуществлена только при выполнении систематической лимфодиссекции (СЛ) (Liang R. et al., 2018; Abughararah T.Z. et al., 2020). Тем не менее, некоторые исследователи полагают, что при I-II стадиях НМРЛ достаточным является выполнение доля-специфичной лимфодиссекции (ДСЛ), в то время как СЛ не увеличивает показатели 5-летней выживаемости и не обладает самостоятельной прогностической ценностью (Hishida T. et al., 2016; Adachi H. et al., 2017). Однако по результатам ретроспективного исследования, выполненного L. Fang и соавторами (2020) и включающего в себя 5613 больных N0-1 стадиями НМРЛ, метастатическое поражение лимфоузлов средостения было выявлено у 394 (7%) пациентов. При этом отмечено, что вовлечение в опухолевый процесс лимфоузлов средостения не всегда зависит от локализации первичной опухоли в легком и только выполнение СЛ может гарантировать точную оценку состояния медиастинальных лимфоузлов (Chiappetta M. et al., 2020; Fang L. et al., 2020).

Большое значение при выборе оптимальной тактики лечения и определении прогноза больных НМРЛ имеет не только характер метастатического поражения ЛУ средостения, но и способ выявления лимфогенных метастазов (Петров А.С., 2011). В зависимости от времени и способа выявления метастазов в медиастинальных лимфоузлах IIIA(N2) стадия разделена на дополнительные подгруппы (таблица 4) (Robinson L.A. et al., 2007).

Таблица 4 – Классификация ША(N2) стадии НМРЛ в зависимости способа и времени выявления лимфогенных метастазов

ША(N2)	Характеристика подгруппы
ША-1	Микрометастазы, выявленные только при гистологическом исследовании материала лимфодиссекции, без макроскопических признаков поражения ЛУ
ША-2	Метастатическое поражение одной из средостенных групп ЛУ, выявленное интраоперационно и подтвержденное гистологически
ША-3	Метастатическое поражение медиастинальных ЛУ, выявленное по результатам предоперационного стадирования (ВМС, ПЭТ и др.)
ША-4	Метастатическое поражение нескольких групп лимфоузлов средостения с прорастанием в окружающую клетчатку и органы (“bulky N2”)

Многими авторами отмечено, что выявленная на этапе предоперационного стадирования N2 стадия сопровождается снижением показателя 5-летней выживаемости больных, которая составляет 17,7% против 35% при cN0-1 стадии заболевания (Kawasaki et al., 2015; Chiappetta M. et al., 2020). По данным исследования А. Fioreli и соавторов, медиана выживаемости при cN0 (ША-1) и cN2 (ША-2/ША-3) стадиях у больных рША(N2) стадии НМРЛ составляет 56 и 20 месяцев соответственно (Fioreli A. et al., 2014). Н. Hoffman и соавторами был проведен детальный анализ отдаленных результатов лечения больных ША(N2) стадией НМРЛ в зависимости от лимфогенного метастазирования в соответствии с классификацией L. Robinson (ША-1, ША-3, ША-4). При этом, значимых различий выживаемости получено не было, а медиана выживаемости при ША-1, ША-3 и ША-4 стадиях составила 39, 29 и 22 месяца соответственно (Hofmann H.S. et al., 2018). Однако авторами было отмечено, что ША-3 стадия характеризуется большей частотой отдаленного метастазирования в сравнении с ША-1 стадией (26% и 13%).

Лечение пациентов с IIIA(N2) стадией НМРЛ является одним из основных обсуждаемых вопросов в торакальной онкологии (Shien K. et al., 2016; Watanabe S.I. et al., 2017; Hofmann H.S. et al., 2018). В соответствии с последними практическими рекомендациями по диагностике и лечению НМРЛ существенное значение в лечении пациентов с IIIA (N2) стадией имеет химиолучевая терапия, а оперативное вмешательство следует рассматривать только в составе мультимодального лечения (Ettinger D.S. et al., 2021). По результатам исследования D. Thomas и соавторов (2018), худшие отдаленные результаты лечения были выявлены у больных, перенесших хирургическое вмешательство в качестве единственного этапа лечения, а 5-летняя выживаемость таких пациентов составила 21% против 34% при комбинировании операции с адьювантным лекарственным лечением. При этом, по данным литературы, показатели 5-летней выживаемости больных IIIA(N2) стадией НМРЛ, перенесших химиолучевую терапию, в сравнении с пациентами, у которых неоадьювантное лечение предшествовало выполнению оперативного вмешательства, составили 14-22% против 15-27% соответственно (Thomas D. et al., 2018). Многими авторами отмечено, что неоднозначные результаты лечения больных IIIA(N2) стадии НМРЛ обусловлены именно гетерогенностью N2 стадии, которая должна учитываться при определении показаний и сроков выполнения операции у данной категории пациентов (Shien K. et al., 2016; Sanchez-Lorente D. et al., 2018; Zhao Y. et al., 2019; Sezen C.B. et al., 2021).

Глава 1.2 Прогностическая роль объема лимфодиссекции в ходе хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого

Хирургическая операция является методом выбора при лечении больных на ранних стадиях НМРЛ (Колбанов К.И. и др., 2015; Рябов А.В. и др., 2021; Postmus P.E. et al., 2017). По данным ретроспективных исследований, 5-летняя выживаемость больных при I стадии (N0) составляет 50%-80%, а при II (N1) варьирует от 30% до 50%. Как известно, радикальная

операция при НМРЛ заключается в анатомической резекции легкого (минимальный объем – лобэктомия) и лимфодиссекции (Postmus P.E. et al., 2017; Ettinger D.S. et al., 2021). Согласно последним практическим рекомендациям по лечению пациентов с I-II стадиями НМРЛ, минимальный объем удаляемой легочной ткани - лобэктомия, а сегментэктомия показана лишь в случаях функциональной непереносимости должного объема операции или при наличии тяжелого коморбидного фона (Postmus P.E. et al., 2017). Необходимый объем интраоперационной оценки лимфоузлов средостения (систематическая лимфодиссекция, сэмплинг и т.д.) окончательно не определен и является предметом дискуссий современных исследователей (Hishida T. et al., 2016; Mitos S. et al., 2019; Darling G.E. et al., 2020; Deng H.Y. et al 2020; Pan I. et al., 2020; Ray M.A. et al., 2020).

Еще в 1951 W.G. Cahan и соавторы в своей работе, посвященной вопросам медиастинальной лимфодиссекции у больных НМРЛ, обратили внимание на то, что отдаленные результаты пациентов с выполненной во время оперативного вмешательства лимфодиссекцией лучше, чем у больных с неисследованными ЛУ средостения (Cahan W.G. et al., 1951). Позже, в 1995 году, N. Martini также отметил лучшую выживаемость больных, хирургическое лечение которых состояло из двух этапов: анатомическая резекция легкого и медиастинальная лимфодиссекция (Martini N. et al., 1995). Однако, по данным A.G. Little, только 57,3% больным выполняется интраоперационное исследование медиастинальных лимфоузлов (Little A.G. et al., 2005). Таким образом, вопрос достаточного количества исследованных ЛУ средостения для корректной постановки окончательной N стадии и определения прогноза больных остается открытым.

В 2006 году группой авторов были предложены определения, характеризующие объем интраоперационной лимфодиссекции (Lardinois D. et al., 2006):

- *Селективная биопсия ЛУ средостения* выполняется при эксплоративных торакотомиях, когда опухоль представляется

нерезектабельной, а биопсия ЛУ проводится для подтверждения наличия местно-распространенного процесса;

- **Сэмплинг медиастинальных лимфоузлов** подразумевает удаление одного или нескольких ЛУ, которые являются репрезентативными по данным предоперационного стадирования или подозрительными в отношении метастатического поражения интраоперационно. Объем лимфодиссекции при **систематическом сэмплинге** определяется на усмотрение оперирующего хирурга;
- **Систематическая медиастинальная лимфодиссекция** включает в себя удаление всех медиастинальных лимфоузлов на стороне операции вместе с жировой клетчаткой в соответствии с анатомическими ориентирами удаляемой группы/зоны ЛУ;
- При **доля-специфичной лимфодиссекции** выполняют удаление ЛУ вместе с жировой клетчаткой в соответствии с особенностями метастазирования первичной опухоли в легком;
- **Расширенная лимфодиссекция** подразумевает удаление всех ипси- и контрлатеральных ЛУ средостения, включая ЛУ надключичной зоны. Выполнение данного вида лимфодиссекции доступно при срединной стернотомии или с использованием видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии.

Некоторыми авторами отмечено, что выполнение сэмплинга лимфоузлов средостения или доля-специфичная лимфодиссекция может являться альтернативой по отношению к систематической медиастинальной лимфодиссекции у больных с клиническими N0 и N1 стадиями (Darling G.E. et al., 2011; Adachi H. et al., 2017; Zhao H. et al., 2018). Другие исследователи полагают, что СЛ необходимо проводить всем пациентам, так как N стадия, установленная на этапе предоперационного стадирования, не эквивалентна N стадии, установленной интраоперационно (Little A.G. et al., 2005; Mitsos S. et al., 2019). По данным мета-анализа, проведенного H. Deng и соавторами

(2020), 5-летняя выживаемость пациентов с ранними стадиями НМРЛ при систематической лимфодиссекции составила 82% против 79% при медиастинальном сэмплинге. При этом, авторами отмечено, что значимых различий при оценке риска прогрессирования заболевания в зависимости от варианта лимфодиссекции не выявлено (Deng H.Y. et al., 2020). Однако, при II и IIIA стадии, когда в опухолевый процесс вовлечены ЛУ междолевой зоны и/или медиастинальные лимфоузлы, медиана выживаемости больных с выполненной систематической лимфодиссекцией значительно превосходит отдаленные результаты пациентов, которым был выполнен сэмплинг ЛУ (Keller S.M. et al., 2000).

При сравнении систематической медиастинальной лимфодиссекции и доля-специфичной лимфодиссекции при N0 стадии, по данным V. Ma и соавторов, значимых различий в выживаемости получено не было, однако среднее количество удаленных лимфоузлов при СЛ было выше, чем при выполнении ДСЛ (Ma V. et al., 2013). По данным исследования D. Dziejcz и соавторов, было отмечено, что отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ зависят в том числе от количества интраоперационно исследованных групп ЛУ (5-летняя выживаемость пациентов при исследовании менее 6 групп ЛУ составила 55% против 62% при изучении более 6 групп ЛУ (Dziejcz D. et al., 2021). Тем не менее, ряд авторов придерживается мнения о том, что больным на ранних стадиях НМРЛ целесообразно ограничиться выполнением систематического сэмплинга или доля-специфичной лимфодиссекции вследствие того, что СЛ увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и объем хирургической травмы, не улучшая прогноз (Darling G.E. et al., 2011; Adachi H. et al., 2017; Han H. et al., 2018).

Глава 1.3 Прогностическая роль ПЭТ/КТ у больных I-II стадиями НМРЛ

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией относится к радионуклидным методам диагностики и подразумевает получение изображений пространственно-временного распределения позитрон-излучающих меченых соединений. РФП для ПЭТ/КТ представляет собой меченный позитрон-излучающим радионуклидом фосфорилированный аналог глюкозы (18-фтор-2-деокси-D-глюкоза). Визуализация опухоли осуществляется за счет повышенной гликолитической активности клеток пораженной ткани и повышенной активности глюкозных транспортеров на мембранах опухолевых клеток, осуществляющих захват глюкозы внутрь клетки (Tinteren H. et al., 2002).

В настоящее время ПЭТ/КТ широко используется в диагностике и стадировании НМРЛ (Horne Z.D. et al., 2014; Xia Q. et al., 2015; Mathew V. et al., 2020). Некоторыми авторами отмечено, что выполнение ПЭТ/КТ на этапе предоперационного обследования позволяет снизить частоту напрасных торакотомий на 20% за счет выявления отдаленных метастазов (Tinteren H. et al., 2002; Fisher V. et al., 2009). Многие исследователи утверждают, что показатели метаболической активности опухоли при ПЭТ/КТ являются биологическим маркером агрессивности рака и имеют прогностическое значение у больных НМРЛ (Яблонский П.К. и др., 2012; Мещерякова Н.А. и др., 2016; Al-Sarraf N. et al., 2008; Anwar H. et al., 2018). Стандартным критерием оценки распространения опухоли по ПЭТ/КТ является определение SUV (standard uptake value), уровень которого при НМРЛ, как правило, больше 2,5 (Silvestri G.A. et al., 2013). При выполнении ПЭТ/КТ могут быть также оценены такие метаболические параметры опухоли, как SUVmax (максимальное SUV), SUVmean (среднее SUV), метаболический объем опухоли и др. (Zhao K. et al., 2008; Wang X.Y. et al., 2017; Mathew V. et al., 2020). SUVmax является наиболее часто используемым показателем для оценки накопления 18-ФДГ в тканях, а его потенциальная прогностическая

роль исследуется многими авторами (Nair V.S. et al., 2009; Na F. et al., 2014; Anwar H. et al., 2018).

Однако пороговое значение SUV для оценки прогноза пациентов с НМРЛ в исследованиях различно. Некоторые авторы определяли уровень $SUV > 4$ как прогностический фактор возникновения рецидивов, в то время как по данным Y.Vansteenkiste, SUV первичной опухоли в легком более 7 является неблагоприятным прогностическим фактором (Vansteenkiste Y. et al., 1999; Yoo I.R. et al., 2014). Н. Anwar et al. по результатам проведенного исследования выявили, что $SUV > 6$ сопровождалось снижением показателей как общей, так и безрецидивной 5-летней выживаемости, а также являлось фактором развития раннего рецидива и прогрессирования заболевания (Anwar N. et al., 2018). Кроме того, многими авторами отмечено, что для опухолей разных гистологических типов свойственна различная метаболическая активность при ПЭТ/КТ. Так, для плоскоклеточного варианта опухоли, как правило, характерно более высокое накопление РФП в сравнении с аденокарциномой легкого (Jeong H.J. et al., 2009; Agarwal M. et al., 2010; Harmon S. et al., 2019). По результатам исследования S.Harmon et al., SUV_{max} и SUV_{mean} при плоскоклеточном раке более чем в два раза превышали данные значения у пациентов с аденокарциномой и составили 17 и 7,05 против 8,79 и 3,73 соответственно (Harmon S. et al., 2019). При этом, прогностическое значение уровня SUV в зависимости от различных вариантов гистологического типа опухоли определено не было (Harmon S. et al., 2019). По данным анализа X.Wang и соавторов, уровень накопления РФП в опухоли у оперированных пациентов с аденокарциномой также не имел прогностической ценности (Wang X.Y. et al., 2017).

Кроме того, существуют исследования, согласно которым высокое значение SUV первичной опухоли ассоциировано с метастазированием рака в лимфатические узлы, что является неоспоримым фактором худшего прогноза пациентов с НМРЛ (Nguyen X.C. et al., 2008; Domachevsky L. et al., 2015). Так, по данным L. Domachevsky и соавторов (2015), у больных

ранними стадиями НМРЛ, $SUV > 8,2$ коррелировал с появлением лимфогенных метастазов, а также являлся независимым неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания ($OR = 2,34$; ДИ 95% 1,18-4,6; $p < 0,05$).

Глава 1.4 Влияние маркеров воспаления периферической крови на прогноз больных ранними стадиями НМРЛ

На сегодняшний день изучается большое количество гистологических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, имеющих прогностическое значение при НМРЛ. Некоторыми авторами отмечено, что в качестве общедоступных и информативных маркеров могут использоваться показатели системного воспаления, которые определяются в периферической крови на этапе предоперационного обследования (Кутукова С.И. и др., 2019; Zhang H. et al., 2016; Huang L. et al., 2016; Wang Y. et al., 2019). Наиболее информативными, по данным литературы, представляются такие показатели, как отношение уровня нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), тромбоцитов к лимфоцитам (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс) и отношение произведения нейтрофилов и тромбоцитов к лимфоцитам (индекс системного воспаления) (Mizuguchi S. et al., 2018; Wang Y. et al., 2019).

Нейтрофильные гранулоциты составляют большую часть лейкоцитов в организме человека и являются ведущим звеном в работе врожденного иммунитета, осуществляя фагоцитоз патогенных микроорганизмов и продуктов распада тканей (Vorregagaard N. et al., 2010). В отношении патогенеза онкологических заболеваний нейтрофилы могут быть мощными противоопухолевыми эффекторными клетками, секретируя различные цитокины и хемокины, которые участвуют в разрушении клеток злокачественной опухоли (Mantovani A. et al., 2011). Однако некоторыми авторами отмечено, что измененный под воздействием опухоли фенотип нейтрофилов ассоциирован с генотоксичностью, иммуносупрессией и

неоангиогенезом (Gregory A.D. et al., 2011).

В настоящее время в литературе описано несколько путей, способствующих росту опухоли посредством активации нейтрофилов (рисунок 3). Опухоль-ассоциированные нейтрофилы способны синтезировать матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9), которая, высвобождая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), активирует процессы неоангиогенеза.

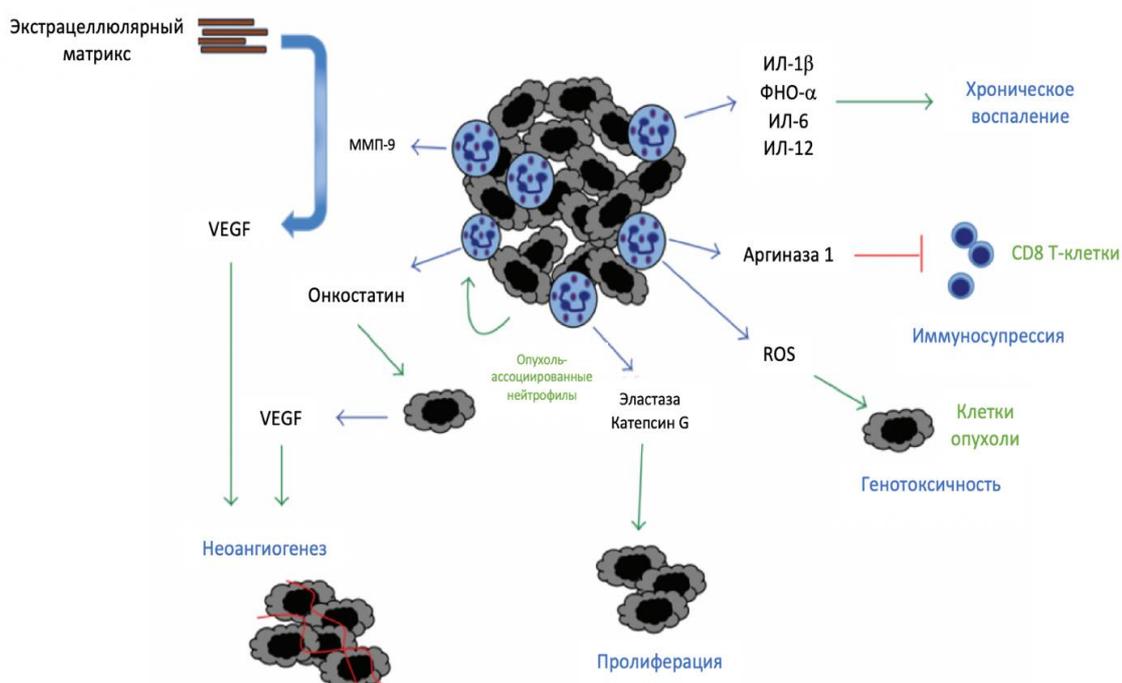


Рисунок 3 – Схема некоторых путей активации нейтрофилами клеток опухоли (Gregory A.D. et al., 2011)

Также, нейтрофилы, ассоциированные с опухолью, секретируют цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12), которые приводят к развитию хронического воспаления. Помимо этого, вырабатываемая нейтрофильными гранулоцитами аргиназа ингибирует CD8-положительные T-клетки, вызывая иммуносупрессию. Активные формы кислорода (reactive oxygen species,

ROS), производимые нейтрофилами, приводят к повреждению ДНК, индуцируя генотоксическое действие на клетки опухоли. Сериновые протеазы, такие как эластаза и катепсин G, оказывают прямое воздействие на клетки опухоли и активируют их пролиферацию (Uribequerol E. et al., 2015).

По данным литературы, для многих пациентов с III-IV стадиями злокачественного заболевания характерно развитие нейтрофилии (Mcgary C.T. et al., 1995). Одним из возможных механизмов развития нейтрофилии является выработка клетками опухоли интерлейкина-6 (ИЛ-6), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Mcgary C.T. et al., 1995; Lechner M.G. et al., 2010). Многими авторами отмечено, что высокий уровень нейтрофилов в периферической крови ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и ранним прогрессированием заболевания у больных меланомой, раком легкого и почки (Bellocq A. et al., 1998; Schmidt H. et al., 2005; Atzpodien J. et al., 2008).

Одним из важных звеньев в обеспечении противоопухолевого иммунитета являются лимфоциты (Bellocq A. et al., 1998). В настоящее время выделяют два основных типа лимфоцитов, осуществляющих клеточный и гуморальный иммунитет: Т-лимфоциты и В-лимфоциты. Т-лимфоциты включают в себя CD4-положительные клетки (Т-хелперы) и CD8-положительные клетки (цитотоксические Т-лимфоциты) (Dunn G.P. et al., 2004). При этом, цитотоксические Т-лимфоциты, секретировав гамма-интерферон (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), способствуют гибели злокачественных клеток (Bhat P. et al., 2017).

По мнению ряда авторов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови имеет прогностическое значение при колоректальном и гепатоцеллюлярном раке, меланоме, опухолях почки и предстательной железы (Кутукова С.И. и др., 2019; Volti G.L. et al., 2016; Huang L. et al., 2016; Lolli C. et al., 2016). Также, некоторыми исследователями отмечено, что

высокое значение НЛИ ассоциировано с распространенной стадией злокачественного заболевания, агрессивностью и метастатической активностью опухоли (Guthrie G.K. et al., 2013). По данным S. Mizuguchi и соавторов (2018), высокий НЛИ сопровождался ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ, а 5-летняя выживаемость при I стадии составила 58% против 77% при низком значении НЛИ. Кроме этого, было выявлено, что высокое значение НЛИ является независимым неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (OR=2,03; ДИ95% 1,17-3,79; $p<0,05$) (Mizuguchi S. et al., 2018). Аналогичные результаты были получены в исследовании Y. Takahashi et al. (2015), однако высокое значение НЛИ было характерно для больных НМРЛ старшей возрастной группы и плоскоклеточным типом опухоли. Более того, авторами отмечено, что у больных, перенесших радикальное хирургическое вмешательство по поводу I стадии НМРЛ, высокое значение НЛИ ассоциировано с ранним рецидивом заболевания и гематогенным метастазированием опухоли (Takahashi Y. et al., 2015). Тем не менее, по мнению других исследователей, высокий уровень нейтрофилов в периферической крови и НЛИ не всегда коррелирует с прогрессированием опухоли (Caruso R. et al., 2002). Некоторые авторы полагают, что нейтрофилы обладают повышенной цитотоксической активностью и осуществляют фагоцитоз клеток опухоли (Ishihara Y. et al., 1998).

Одним из механизмов, обеспечивающих гематогенное метастазирование рака, является взаимодействие тромбоцитов с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК), которое препятствует цитолизу ЦОК натуральными киллерами (Schlesinger M. et al., 2018). Для осуществления адгезии злокачественные клетки активируют тромбоциты при помощи различных механизмов, которые в свою очередь являются причиной развития гиперкоагуляции и повышенного тромбообразования у онкологических больных. Опухолевые клетки высвобождают такие медиаторы, как тромбоксан A2 и амфотерин, которые путём связывания с

толл-подобным рецептором-4 (tool-like receptor 4, TLC4) активируют тромбоциты (Aitokallio-Tallberg A. et al., 1985). Некоторыми авторами отмечено, что клетки опухоли на своей поверхности могут экспрессировать тромбопластин (фактор свертывания крови III), который приводит к образованию тромбина и вызывает активацию тромбоцитов (Yu L.X. et al., 2014). Помимо активации каскада коагуляции тромбин способствует пролиферации опухолевых клеток и росту опухоли за счет активация протеазоактивируемых рецепторов (protease-activated receptors 1, PAR1) и фибриногена (Yu L.X. et al., 2014). Тромбин усиливает митогенную активность VEGF эндотелиальных клеток, стимулируя неоангиогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эндотелия и способствуя трансэндотелиальной миграции клеток опухоли (Konstantoulaki K. et al., 2003; Chen D. et al., 2008). Кроме того, у больных злокачественными заболеваниями выявляется дефицит ферментов, деактивирующих фактор фон Виллебранда, что, в свою очередь, приводит к активации тромбоцитов в периферической крови и увеличению количества метастазов (Schlesinger M. et al., 2018).

В настоящее время многими исследователями активно изучается прогностическая роль тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса при опухолях различной локализации (Wang D.S. et al., 2012; Kang M.H. et al., 2014; Zhang H. et al., 2016; Schlesinger M. et al., 2018). Некоторыми авторами отмечено, что ТЛИ является маркером воспаления, который влияет на прогноз заболевания при раке легкого, желудка и гепатоцеллюлярном раке (Rungsakulkij N. Et al., 2018; Mandaliya H. et al., 2019; Zhao G. et al., 2020). По данным исследования, проведенного G. Wu et al., высокое значение ТЛИ при НМРЛ являлось неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (OR=1,974; ДИ95% 1,494-2,608; $p<0,05$) (Wu G. et al., 2015). М. Lee и соавторы (2016) также отметили отрицательную прогностическую роль повышения ТЛИ и снижение показателей общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при его высоком значении (OR=1,334; ДИ95% 1,099-1,620;

$p < 0,05$). Однако по данным X. Yan et al., значимых различий выживаемости в зависимости от значения ТЛИ получено не было (Yan X. et al., 2020).

Индекс системного воспаления, по мнению многих авторов, является одним из самых информативных маркеров периферической крови, используемых для оценки прогноза онкологических заболеваний (Yang R. et al., 2018; Guo W. et al., 2019; Yan X. et al., 2020). Интегрируя в себе три основных типа клеток крови (тромбоциты, лимфоциты, нейтрофилы), ИСВ наиболее полно отражает баланс между иммунным и воспалительным статусом больного (Gao Y. et al., 2018). Прогностическая роль индекса системного воспаления исследована при многих злокачественных заболеваниях, включая мелкоклеточный рак легкого, рак пищевода и гепатоцеллюлярный рак (Hong X. Et al., 2015; Geng Y. et al., 2016). По данным исследования W. Guo et al., высокое значение ИСВ является неблагоприятным прогностическим фактором у больных аденокарциномой легкого (OR=1,256; ДИ95% 1,018-1,551; $p < 0,05$) (Guo W. et al., 2019). Кроме того, авторами отмечено, что высокое значение ИСВ может быть показанием к проведению лекарственного лечения после оперативного вмешательства (Huang L. et al., 2016). Y. Gao и соавторы в своей работе показали, что при высоком значении ИСВ при I стадии НМРЛ 5-летняя выживаемость составляет лишь 48,2% против 68,6% при низком значении индекса (Gao Y. et al., 2018). В мета-анализе, проведенном Y. Wang и соавторами в 2020 году, было продемонстрировано отрицательное прогностическое значение индекса системного воспаления у больных НМРЛ (OR=1,82; ДИ 95% 1,41-2,35; $p < 0,05$).

На сегодняшний день публикации, посвященные изучению влияния маркеров воспаления периферической крови на прогноз оперированных больных НМРЛ, весьма противоречивы. Неоднозначность опубликованных результатов, наиболее вероятно, связана с недостаточным количеством исследований, посвященных индексам воспаления при раке легкого, и определению их пороговых значений. Для оценки прогностической

значимости нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса и индекса системного воспаления, а также последующего выбора оптимальной тактики лечения больных ранними стадиями НМРЛ, необходимо проведение большего количества исследований, посвящённых данному вопросу.

Глава 1.5 Иммунологические и биологические особенности опухоли у больных НМРЛ

В последние годы как в отечественной, так и зарубежной литературе особое внимание уделяется вопросам влияния патоморфологических, иммунологических и биологических факторов прогноза на результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого (Колбанов К.И. и др., 2016; Имянитов Е.Н. и др., 2018; Tuminello S. et al., 2020). Попытки лечения различных злокачественных опухолей с учетом их иммунобиологии были предприняты еще в 1981 году. Американский хирург W.B. Coley при лечении больных с неоперабельными опухолями вводил пациентам возбудителя острого инфекционного заболевания *Erysipelotrix rhusiopathie*, конвертируя тем самым клетки иммунной системы из состояния иммуносупрессии в состояние активации, и отмечал регресс злокачественных новообразований (Coley W.B. et al., 1891).

По мере изучения вопросов иммунобиологии F.M. Burnet предположил, что опухолеспецифические антигены способны вызывать иммунный ответ у пациентов и в дальнейшем сформулировал теорию иммунологического надзора (Burnet F.M. et al., 1950). Изучение микроокружения опухоли и ее взаимодействие с системой «иммунобиологического надзора» является одним из важнейших вопросов в понимании, как многоэтапного процесса канцерогенеза, так и прогрессирования заболевания (Имянитов Е.Н., 2018; Yu H. et al., 2020).

Важным этапом в понимании вопросов иммунной регуляции послужило то, что опухолевые клетки с целью ухода от иммунологического

надзора способны использовать механизмы, которые в норме служат для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей. Реализация данного процесса происходит за счет взаимодействия «check point» Т-лимфоцитов и опухолевых клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к остановке развития иммунной реакции (рисунок 4).

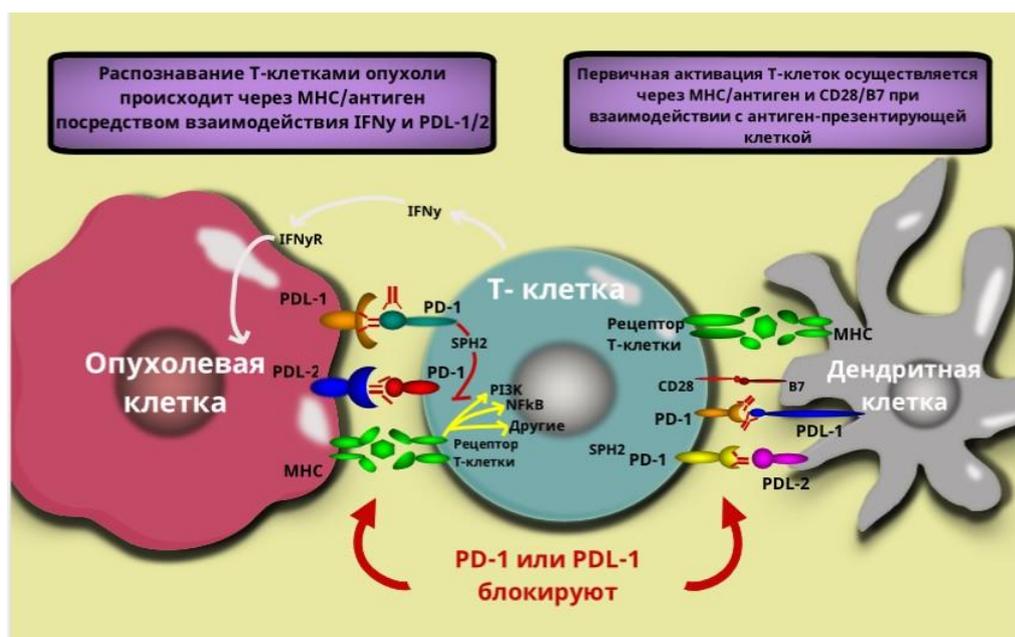


Рисунок 4 – Механизм ухода опухолевой клетки от иммунной системы на примере взаимодействия PD-1/PD-L1

К наиболее изученным из «контрольных точек» регуляции иммунного ответа при НМРЛ является сигнальный путь PD-1/PD-L1 (Programmed cell death-1/ Programmed cell death ligand-1). PD относится к трансмембранным белкам из семейства B7-CD28, экспрессируемый на поверхности Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах и дендритных клетках и играющий ключевую роль в развитии толерантности иммунной системы к клеткам опухоли (Соколова З.А. и др., 2017; Munari E. et al., 2018; Meng X. et al., 2019). PD-1 имеет два лиганда - PD-L1 и PD-L2, которые представляют собой рецепторы на поверхности антиген-презентирующих клетках (АПК). Основная физиологическая роль взаимодействия PD-1 и его лигандов заключается в предотвращении чрезмерного повреждения клеток и тканей

при развитии хронического воспаления, развития аутоиммунных реакций и активации иммунной системы в ответ на проникновение чужеродного агента (Лактионов К.К. и др., 2016). Клетки опухоли и ее микроокружения на своей поверхности способны экспрессировать белок PD-L1, что в дальнейшем при взаимодействии с рецептором PD-1 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, эффекторные функции (цитотоксичность, секреция цитокинов), индуцирует апоптоз антиген-презентирующих Т-клеток и обеспечивает резистентность опухоли к цитотоксическому ответу (Лактионов К.К. и др., 2016; Tuminello S. et al., 2020).

Прогностическая роль экспрессии белка PD-L1 весьма противоречива и неоднозначна (Лактионов К.К. и др., 2017). Так, по мнению ряда авторов, высокая экспрессия PD-L1 клетками опухоли ухудшает отдаленные результаты лечения многих злокачественных опухолей солидного строения (Wu P. et al., 2015; Tuminello S. et al., 2020). По данным мета-анализа, проведенного S. Tuminello et al. (2020), высокий уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли был ассоциирован с низкими показателями 5-летней выживаемости у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу I-II стадий НМРЛ. При этом, было выявлено, что высокая экспрессия данного маркера является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (ОР=1,59; ДИ 95% 1,17-2,17; $p < 0,05$) (Tuminello S. et al., 2020). У. Не и соавторы в своей работе отметили, что высокий уровень экспрессии PD-L1 как на ранних стадиях НМРЛ, так и при местно-распространенной форме опухоли ассоциирован с ранним рецидивом заболевания после перенесенного хирургического лечения (He Y. et al., 2017). Напротив, W.A.Cooper et al., получили результаты, свидетельствующие о том, что при первой и второй стадиях заболевания высокий уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли, наоборот, характеризовался улучшением отдаленных результатов хирургического лечения больных и являлся фактором благоприятного прогноза течения заболевания (Cooper W.A. et al., 2015). S.Cui и соавторы показали, что низкий уровень экспрессии PD-L1

опухолевыми клетками также коррелирует с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (Cui S. et al., 2017). Ряд авторов полагает, что уровень экспрессии PD-L1 не влияет на отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ (Lin G. Et al., 2017; D'Arcangelo M. et al., 2019).

Помимо клеток опухоли, микроокружение представлено различными типами клеток, важнейшими из которых являются опухоль-ассоциированные макрофаги и ТИЛ-клетки, большая часть которых представлена Т-лимфоцитами (Tumor S. et al., 2011; Nelson D. et al., 2014). Среди популяции Т-лимфоцитов важнейшую роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа играют кластеры CD4+, CD8+ и регуляторные Т-лимфоциты. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) участвуют в клеточно-опосредованном иммунном ответе, индуцируя лизис опухолевой клетки при прямом контакте с антигеном, представленным на поверхности клетки в составе с белком главного комплекса гистосовместимости первого класса (major histocompatibility complex, МНС-I). Роль CD4+ клеток в противоопухолевом иммунном ответе несколько дуалистична: они также мигрируют в патологический очаг, однако часть из них препятствует эффекторной функции CD8+ клеток, а другая часть - активирует последние. Т-регуляторные лимфоциты (CD4+CD25+) являются подвидом CD4+ клеток и способны подавлять иммунный ответ на некоторые опухолеспецифические антигены (Ruffini E. et al., 2009).

Некоторые авторы полагают, что уровень ТИЛ-клеток является независимым прогностическим фактором у больных НМРЛ (Lee H.E. et al., 2008). Z. Horne et al., в своей работе отметили, что отдаленные результаты хирургического лечения ранних стадий НМРЛ значимо лучше в группе пациентов с высоким уровнем ТИЛ-клеток (ТИЛ+), чем у больных с низким уровнем инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами (ТИЛ-), а безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 87% против 73% соответственно. Концептуально схожие результаты были получены в исследовании A. Kilic et

al., безрецидивная 5-летняя выживаемость при I-II стадиях НМРЛ и TIL+ составила 75% против 34% при TIL- (Kilic A. et al., 2011). E. Ruffini и соавторы отметили, что наилучшие отдаленные результаты у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу НМРЛ, наблюдаются лишь при плоскоклеточном варианте строения опухоли и высоким уровнем инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами (Ruffini E. et al., 2008). По данным X. Meng, высокий уровень CD8+ клеток является благоприятным прогностическим фактором только у больных с плоскоклеточным вариантом строения опухоли (Meng X. et al., 2018). При этом, 5-летняя выживаемость при высоком уровне инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами составила 85,7% против 62,1% при низком уровне CD8+ клеток (Meng X. et al., 2018).

В 2006 году M. Clarke и соавторами была рассмотрена роль опухолевых стволовых клеток (ОСК) в патогенезе развития злокачественных заболеваний (Clarke M. et al., 2006). Важной составляющей в процессе развития и регенерации опухоли является ее способность к метастазированию путем миграции клеток опухоли из очага их первичной локализации в новое место. Вследствие этого было сформировано представление о том, что метастазирующие клетки опухоли являются субпопуляцией ОСК (Meng X. et al., 2018)

Опухолевые стволовые клетки идентифицируют по белкам, которые экспрессируются на поверхности клетки. Совокупность белков, расположенная на поверхности ОСК называется маркерным профилем (Visvader J.E. et al., 2012).

Наборы поверхностных клеточных маркеров, которые характеризуют и позволяют выявить популяцию ОСК, известны для злокачественных опухолей различной локализации (Титов К.С. и др., 2016; Okudela K. et al., 2012; Beck B. et al., 2013; Hu B. et al., 2018). Маркеры стволовости не являются специфичными и могут экспрессироваться как ОСК, так и стволовыми клетками неизмененного эпителия. При этом, фенотипы опухолевых стволовых клеток, образованные той или иной комбинацией

поверхностных клеточных маркеров, могут различаться у больных с одним гистологическим вариантом строения опухоли и, вероятно, тем самым объяснять разные отдаленные результаты лечения (Pine S.R. et al., 2008).

В настоящее время выявлен ряд поверхностных маркеров, позволяющих обогащать субпопуляцию ОСК (Visvader J.E. et al., 2012). Для выделения опухолевых стволовых клеток при НМРЛ многими авторами исследуется возможность применять такие маркеры стволовости, как CD44 и ALDH1 (Пушкинская М.В. и др., 2016; Okudela K. et al., 2012; Lopez-Gonzalez A. et al., 2014). По данным исследований отмечено, что опухоли с высоким уровнем экспрессии опухолевых стволовых клеток, более агрессивны, а отдаленные результаты лечения таких больных значительно хуже (Пушкинская М.В. и др., 2016; Suresh R. et al., 2016).

Семейство ALDH1 представляет собой разнообразную группу ферментов, которые метаболизируют и детоксицируют различные эндогенные и экзогенные альдегиды, окисляя ретинол для синтеза ретиноевой кислоты, которая является важным модулятором дифференцировки клеток (Lopez-Gonzalez A. et al., 2014).

За последнее десятилетие в нескольких исследованиях была отмечена прогностическая роль экспрессии ALDH1 при раке легкого, однако результаты данных работ противоречивы. По мнению ряда авторов, высокий уровень экспрессии ALDH1 коррелирует с улучшением показателей выживаемости, тогда как другие исследователи сообщили, что экспрессия ALDH1 является негативным прогностическим фактором при раке легкого (Okudela K. et al., 2012; Lopez-Gonzalez A. et al., 2014).

CD44 - трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на поверхности большинства как нормальных, так и опухолевых клеток и участвует в клеточной адгезии и миграции (Luo Z. et al., 2014). По мнению ряда авторов, повышенный метастатический потенциал опухоли может быть обусловлен aberrантной экспрессией CD44 в результате альтернативного сплайсинга (Luo Z. et al., 2014).

Помимо этого, CD44 является основным рецептором гиалуронана, при взаимодействии с которым происходит усиление клеточной миграции и мобильности, что в свою очередь приводит к распространению и диссеминации опухолевых стволовых клеток (Suresh R. et al., 2016). Кроме того, за счет связывания данного маркера стволовости с ИФН- γ , VEGF и остеопонтином, CD44 осуществляет влияние на клеточную пролиферацию (Suresh R. et al., 2016). Согласно современным исследованиям при различных типах злокачественных опухолей высокий уровень экспрессии CD44 ассоциирован с прогрессированием заболевания (Luo Z. et al., 2014).

Таким образом, определение маркерного профиля опухолевых стволовых клеток (CD44 и ALDH1), а также иммунологических особенностей опухоли и ее микроокружения (PD-L1, TIL-клетки) у больных НМРЛ в качестве факторов прогноза после хирургического лечения остается весьма актуальным, но спорным и неизученным, главным образом, из-за недостаточного количества публикаций, посвященных этим вопросам.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В сплошное ретроспективное исследование включены данные клинического обследования и лечения 535 пациентов с диагнозом НМРЛ, проходивших лечение на клинической базе кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ ГМПБ №2 с октября 2003 по декабрь 2017 года. По данным методов предоперационного обследования больные были признаны функционально операбельными и потенциально резектабельными.

2.1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

- Верифицированный диагноз НМРЛ;
- Пациенты с I-IIIА стадией НМРЛ по классификации TNM (509 больных, перенесших хирургическое лечение, и 26 пациентов – химиолучевую терапию).

Критерии исключения из исследования:

- IIIВ(N3) и IV стадии заболевания по классификации TNM;
- Пациенты, умершие в стационаре в раннем послеоперационном периоде.

Для изучения параметров выживаемости были проанализированы отдаленные результаты лечения, которые были получены у 468 из 535 больных, что составило 87%. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов осуществлялась с использованием данных городского ракового регистра, а также путем телефонного опроса и вызова пациентов для контрольного обследования.

С целью реализации поставленных задач проанализирована прогностическая значимость ряда клинико-анатомических и

патоморфологических характеристик опухоли у больных НМРЛ. Для пациентов с I-II стадией заболевания помимо общеклинических факторов рассмотрены дополнительные критерии: SUV первичной опухоли при ПЭТ-КТ, маркеры периферической крови, ассоциированные с системным воспалением, а также иммуно-биологические характеристики опухоли (PD-L1, ALDH1, CD44, CD8). Анализ отдаленных результатов лечения пациентов с IIIA стадией рака легкого осуществлялся с учетом особенностей лимфогенного метастазирования опухоли, отражающей гетерогенность N2 стадии (рисунок 5).



Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2. Характеристика исследуемой группы пациентов

Более половины пациентов представлено мужчинами в возрасте от 51 года до 70 лет (56,1%). Средний возраст пациентов составил 62±9лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Количество больных (%)					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
<40 лет	5	0,9	3	0,6	8	1,5
41-50 лет	31	5,8	14	2,6	45	8,4
51-60 лет	130	24,2	32	5,9	162	30,1
61-70 лет	170	31,9	43	8,1	213	39,8
> 70 лет	78	14,6	29	5,4	107	20,0
Всего	414	77,4	121	22,6	535	100,0

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

По клинико-анатомической форме и гистологическому типу рака больные распределились следующим образом (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных по клинико-анатомической форме и гистологическому типу рака

Гистологический тип	Клинико-анатомическая форма (%)					
	Центральная		Периферическая		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Плоскоклеточный рак	194	36,4	123	23,0	317	59,4
Аденокарцинома	14	2,6	139	25,9	153	28,5
Железисто-плоскоклеточный рак	4	0,7	19	3,6	23	4,3
Другие	6	1,1	36	6,7	42	7,8
Всего	218	40,8	317	59,2	535	100,0

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

Как видно из таблицы 6, периферические опухоли наблюдались несколько чаще (59,2%), в то же время среди больных с центральным раком преобладал плоскоклеточный вариант строения опухоли (89%).

При периферической форме опухоли плоскоклеточный рак и аденокарцинома выявлялись практически с одинаковой частотой (23,0% и 25,9% соответственно). Железисто-плоскоклеточный рак и другие гистологические типы опухоли (крупно-, светлоклеточный и др.) чаще выявлялись при периферической форме НМРЛ.

Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли в легком представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли в легком

Локализация	Количество больных	% больных
Верхняя доля/бронх слева	144	27%
Нижняя доля/бронх слева	102	19%
Верхняя доля /бронх справа	133	25%
Средняя доля/бронх	32	6%
Нижняя доля/бронх справа	109	20%
Главные бронхи	15	3%
Всего	535	100%

Как видно из таблицы 7, у большей части больных первичная опухоль локализовалась в верхней доле правого и левого легкого (25% и 27%, соответственно).

Стадия рака легкого устанавливалась в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра. Окончательная стадия заболевания (pTNM) определялась по результатам гистологического исследования операционного материала (резецированной легочной ткани и лимфатических узлов). Распределение больных в соответствии с классификацией TNM в зависимости от N стадии представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных в зависимости от N стадии

Стадия TNM	N стадия (%)							
	N0		N1		N2		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IA	78	14,6	0	0	0	0	78	14,6
IB	181	33,9	0	0	0	0	181	33,9
IIA	38	7,1	13	2,4	0	0	51	9,5
IIB	43	8,0	52	9,7	0	0	95	17,7
IIIA	4	0,8	14	2,6	99	18,5	117	21,9
IIIB	13	2,4	0	0	0	0	13	2,4
Всего	357	66,8	79	14,7	99	18,5	535	100,0

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

Из таблицы 8 видно, что у большей части пациентов (76%) диагностированы I и II стадии заболевания, в то время как местно-распространенная форма НМРЛ выявлена у 130 больных (24%).

2.3. Основные методы исследования

Всем пациентам, поступившим для проведения хирургического лечения, при определении резектабельности и оценки функциональной операбельности выполнялись общеклинические лабораторные и инструментальные исследования (клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрия, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной полости, КТ, фибробронхоскопия).

Морфологическая верификация диагноза осуществлялась по результатам визуальной или чрезбронхиальной биопсии легкого при

фибробронхоскопии, трансторакальной тонкоигольной биопсии под контролем КТ, интраоперационной биопсии.

Изучение влияния клинических маркеров воспаления на прогноз больных I-II стадиями НМРЛ производилось с помощью расчета следующих соотношений (по результатам клинического анализа периферической крови на предоперационном этапе лечения):

1. нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ, отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов);
2. тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ, отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов),
3. индекса системного воспаления (ИСВ, отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов).

Для оценки первичной опухоли в легком и степени распространенности метастатического процесса всем пациентам выполнялась КТ органов грудной полости. Исследование проводилось в условиях высокого разрешения на мультисрезовом компьютерном томографе Somatom Definition. По результатам КТ при периферическом раке оценивались размеры опухоли. В качестве критерия метастатического поражения лимфатических узлов средостения использовался наименьший диаметр ЛУ более 10 мм. По мере необходимости у части больных исследование дополнялось КТ-ангиографией и построением трёхмерной реконструкции полученных изображений (рисунок 6).

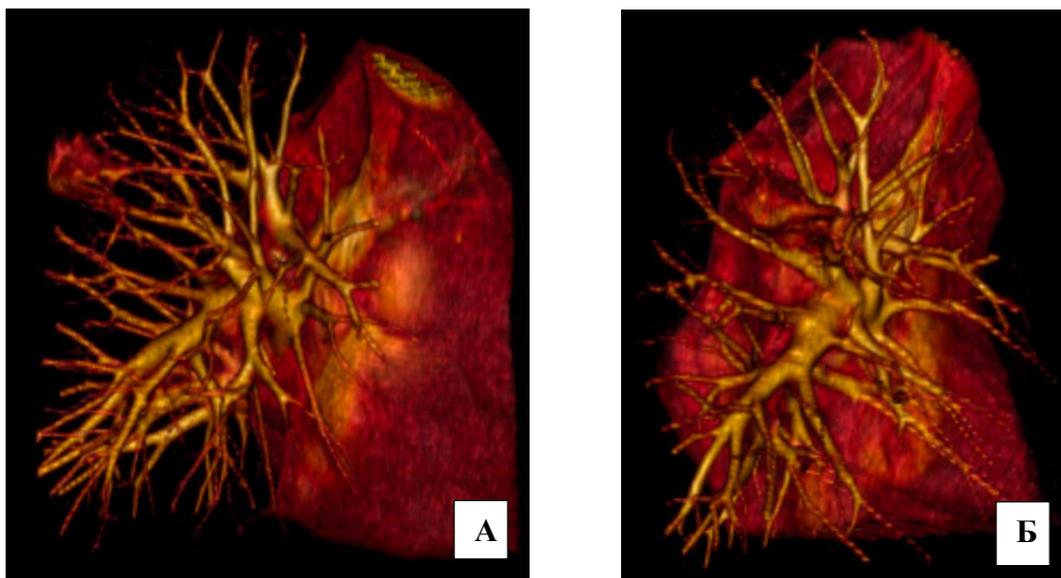


Рисунок 6 – 3D-реконструкция опухоли верхней доли правого легкого в прямой (А) и боковой (Б) проекциях.

ПЭТ, а также совмещенная ПЭТ/КТ, выполнялась по стандартной методике (рисунок 7), начиная с 2007 года и проведена 164 больным (31%). В качестве РФП использовался меченный фосфорилированный аналог глюкозы (18-фтор-2-деоксиD-глюкоза), обладающий оптимальным периодом полураспада (110 минут) после внутривенного введения. Критериями метаболической активности опухоли и метастатического поражения медиастинальных ЛУ являлось определение уровня SUV в первичной опухоли и в лимфатических узлах средостения, представляющего собой отношение удельной радиоактивности в измеряемой зоне или пикселе к величине введенной радиоактивности на массу тела пациент (Xia Q. et al., 2015).

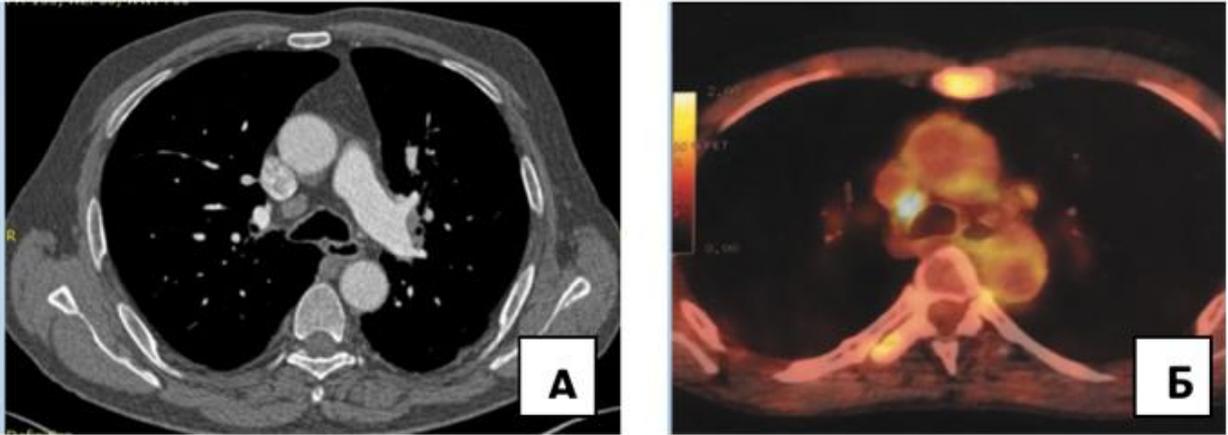


Рисунок 7 – Визуализация метастатически измененного нижнего паратрахеального ЛУ (4R) при КТ (А), ПЭТ/КТ (Б).

В качестве инвазивного N-стадирования пациентам выполнялась видеомедиастиноскопия, которая была проведена больше, чем у трети пациентов (44%). Операция осуществлялась с использованием видеомедиастиноскопа фирмы Storz со встроенной видеотехникой и каналом для инструментов. Лимфатические узлы выделялись тупым способом с помощью инструмента, введенного в канал видеомедиастиноскопа. Затем, с помощью биопсионных щипцов осуществлялась биопсия ЛУ с прилежащей жировой клетчаткой. Полученные при видеомедиастиноскопии ЛУ направлялись на гистологическое исследование.

Для предоперационного N-стадирования использовался алгоритм, принятый в ЦИПиТХ в 2008 году и соответствующий последним практическим рекомендациям ESTS и ESMO (Петров А.С., 2017; Postmus Р.Е. et al., 2017). У 358 больных (67%) предоперационное N-стадирование выполнялось в соответствии с данным алгоритмом.

Согласно данному алгоритму пациентам с увеличенными лимфоузлами средостения по данным КТ, а также больным с центральной клиничко-анатомической формой рака была выполнена видеомедиастиноскопия. В тех случаях, когда при ПЭТ/ПЭТ-КТ были выявлены признаки поражения ЛУ средостения, пациентам также проводилось инвазивное стадирование. Больным с периферической формой опухоли и при отсутствии увеличения

ЛУ средостения по данным КТ и ПЭТ/ПЭТ-КТ, а также пациентам с сN0 стадией по результатам медиастиноскопии выполнялось хирургическое лечение. Химиолучевая терапия проводилась пациентам в случаях обнаружения метастазов в лимфатических узлах средостения по результатам видеомедиастиноскопии (рисунок 8).

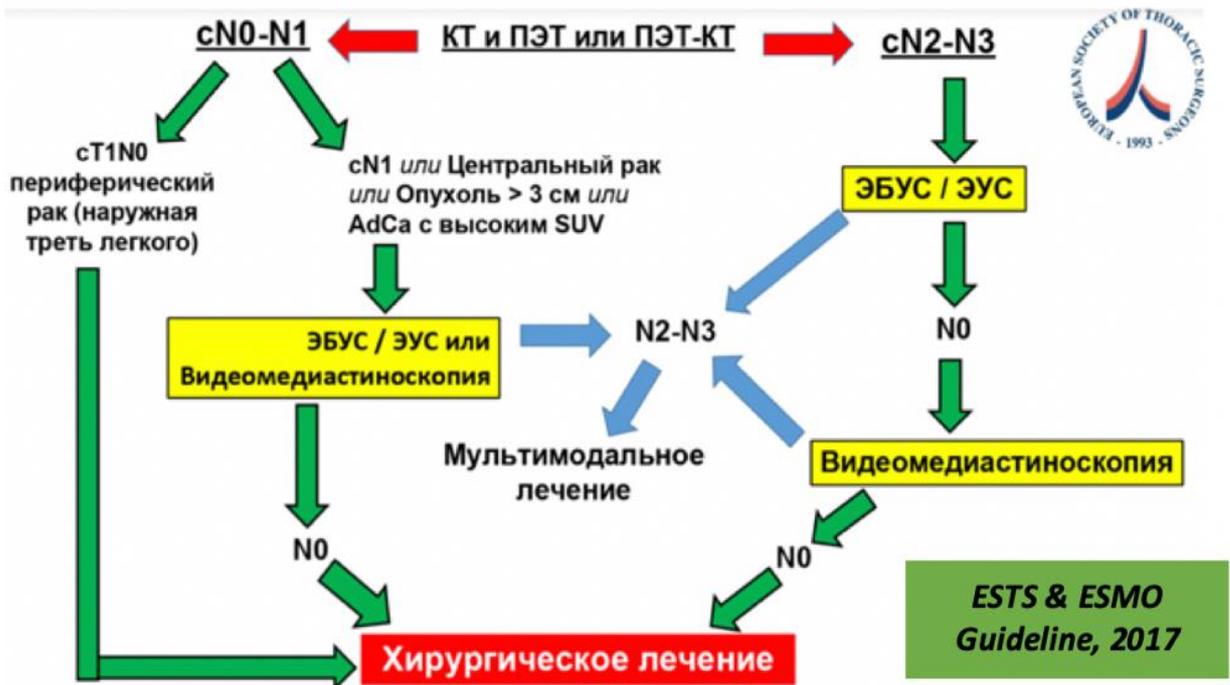


Рисунок 8 – Алгоритм предоперационного N-стадирования больных НМРЛ

2.4. Основные принципы хирургического лечения пациентов

Хирургическое лечение больных выполнялось в условиях комбинированной анестезии с проведением односторонней вентиляции и состояло из двух обязательных компонентов: анатомической резекции легкого (лоб-, билоб- или пневмонэктомия) и лимфодиссекции (рисунок 9).

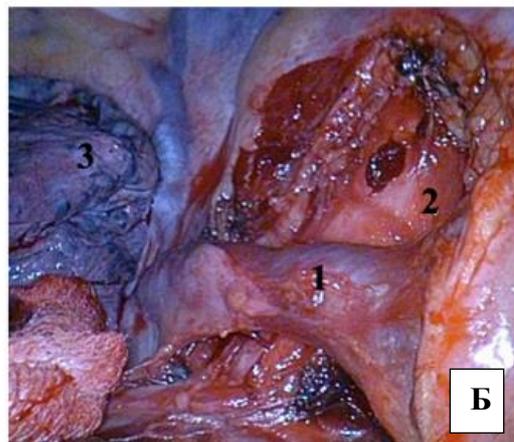
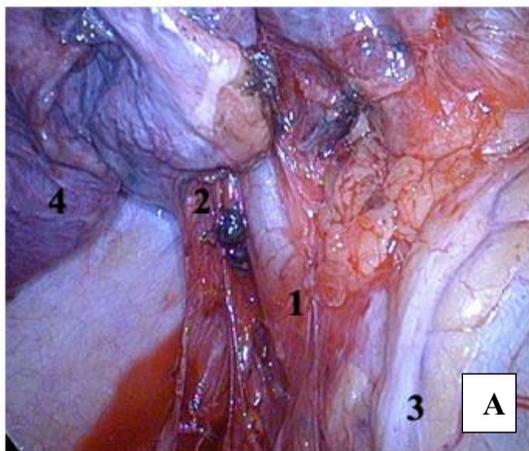


Рисунок 9 – Систематическая медиастинальная лимфодиссекция при расширенной видеоторакоскопической средней лобэктомии. А – нижняя лимфодиссекция: 1 – нижняя легочная вена; 2 – ЛУ нижней легочной связки; 3 – диафрагмальный нерв и a. pericardiophrenica ; 4 – нижняя доля правого легкого. Б – вид после верхней лимфодиссекции: 1 – непарная вена; 2 – стенка трахеи после лимфодиссекции в зоне правого трахеобронхиального угла; 3 – верхняя доля правого легкого.

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства

Операция	Количество больных	% больных
Пневмонэктомия	108	21%
Билобэктомия	37	7%
Лобэктомия	364	72%
Всего	509	100%

Как видно из таблицы 9, пневмонэктомия проведена 108 пациентам (21%), билобэктомия произведена у 37 больных (7%), 365 больным была выполнена лобэктомия (72%) из которых у 31 пациента хирургическое вмешательство было дополнено бронхо- и ангиопластикой.

Оперативное вмешательство производилось с использованием торакотомного или видеоторакоскопического доступов.

Таблица 10 – Виды доступов при оперативных вмешательствах

Доступ	Количество больных	% больных
Торакотомия	410	81%
ВТС	99	19%
Всего	509	100%

Как видно из таблицы 10, у большей части пациентов (n=410) операции были выполнены с использованием торакотомного доступа, торакоскопический доступ использовался у 99 пациентов (19%).

Торакотомные анатомические резекции выполнялись из бокового доступа в IV или V межреберье. Выполнение видеоторакоскопических операций осуществлялось с применением эндовидеохирургического оборудования фирмы Olympus из одно-, двух- или трехпортового доступов. Удаленные лимфатические узлы при лимфодиссекции маркировались в соответствии с общепринятой номенклатурой лимфоузлов средостения (Rush V.W. et al., 2009). Для определения гистологического типа опухоли и установления окончательной (патологической) N стадии резецированное легкое и лимфатические узлы отправляли на патоморфологическое исследование с изготовлением парафиновых срезов и последующим изучением микропрепаратов, окрашенных гематоксилином-эозином по стандартной методике.

Оценка особенностей лимфогенного метастазирования опухоли у пациентов с IIIA (N2) стадией изучалась в зависимости от клинической N стадии заболевания, одиночного или множественного метастатического поражения зон лимфатических узлов, наличия метастазов в бифуркационных доля-специфичных ЛУ. Разделение лимфоузлов средостения на зоны выполнялось в соответствии с классификацией Международного общества по изучению и лечению рака легкого и включало в себя четыре зоны: верхнюю (ЛУ 1, 2, 3, 4 групп), аортопульмональную (ЛУ 5, 6 групп),

бифуркационную (ЛУ 7 группы) и нижнюю (ЛУ 8, 9 групп) (Rush V.W. et al., 2007). Доля-специфичными лимфоузлами для локализации опухоли в верхней доле правого легкого считались ЛУ 2R-4R групп; средней доле – ЛУ 2R-4R, 7 групп; нижней доле правого легкого – ЛУ 7, 8R-9R групп; верхней доле левого легкого – ЛУ 2L-4L, 5-6 групп; нижней доле левого легкого – ЛУ 7, 8L-9L групп (Baba T. et al., 2012).

2.5. Исследование экспрессии PD-L1, ALDH1, CD8 и CD44

Исследование экспрессии PD-L1, ALDH1, CD8 и CD44 проведено у 28 больных, радикально прооперированных по поводу НМРЛ I стадии, которые на основании отдаленных результатов были разделены на 2 группы: группу №1 (n=14) составили пациенты с ранним прогрессированием опухоли, группу №2 (n=14) - пациенты с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом. Распределение пациентов в группах в зависимости от возраста, клинико-анатомической формы и гистологического типа опухоли представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациентов в зависимости от возраста, клинико-анатомической формы и гистологического типа опухоли

Фактор	Группы пациентов			
	Группа №1		Группа №2	
	n	%	n	%
<i>Возраст</i>				
< 60 лет	5	36	3	21
60-69 лет	6	43	7	50
> 70 лет	3	21	4	29
<i>Клинико-анатомическая форма опухоли</i>				
Центральная	6	43	9	64
Периферическая	8	57	5	36
<i>Гистологический тип</i>				
Плоскоклеточный	12	86	12	86
Аденокарцинома	2	14	2	14

Как видно из представленных данных, все пациенты были мужского пола, средний возраст больных в обеих группах составил 62 года \pm 9 лет. Группы были однородны по гистологическому типу, локализации и клинико-анатомической форме опухоли.

Изучение экспрессии PD-L1, ALDH1, CD8 и CD44 проводилось на операционном материале с использованием метода иммуногистохимии по стандартной методике. Для анализа исследовались срезы толщиной 3-4 мкм с фиксированных формалином парафиновых блоков.

Оценка экспрессии белка PD-L1 осуществлялась с использованием Tumor Proportion Score (TPS, %) путем подсчета отношения опухолевых клеток с полным или частичным окрашиванием мембраны PD-L1 (+) к общему количеству клеток опухоли (рисунок 10). При $TPS \geq 1\%$ экспрессия оценивалась как низкая, при $TPS > 50\%$ - высокая (Ventana Medical Systems, 2017).

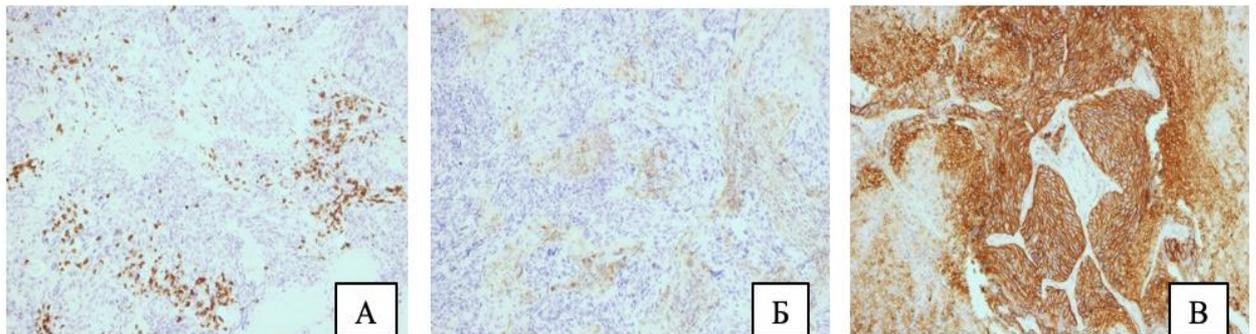


Рисунок 10 – Экспрессия PD-L1 – tumor proportional score (TPS). А – отсутствие экспрессии (позитивное окрашивание иммунных клеток). Б – $1\% < TPS < 50\%$ - низкая. В – $TPS \geq 50\%$ - высокая

При исследовании экспрессии CD44, реакция окраски цитоплазматической мембраны клетки оценивалась полуколичественно. Интенсивность окрашивания CD44 определялась как отрицательная (0 баллов), слабая (1 балл), умеренная (2 балла) или сильная (3 балла), также определялся процент окрашенных клеток к общему числу клеток опухоли. Для интерпретации данных использовалась шкала H-Score (произведение

балла за интенсивность экспрессии и процента окрашенных клеток, диапазон 0-300). Полученные значения H-Score были разделены на группы, характеризующие экспрессию маркера (рисунок 11). Первая группа с низким уровнем экспрессии CD44 (H-score <150) и вторая - с высокой экспрессией CD44 (H-score \geq 150). Среднее значение H-score использовалось в качестве порогового значения в исследованиях по определению экспрессии CD44 при различных опухолях (Sadeghi A. et al., 2019).

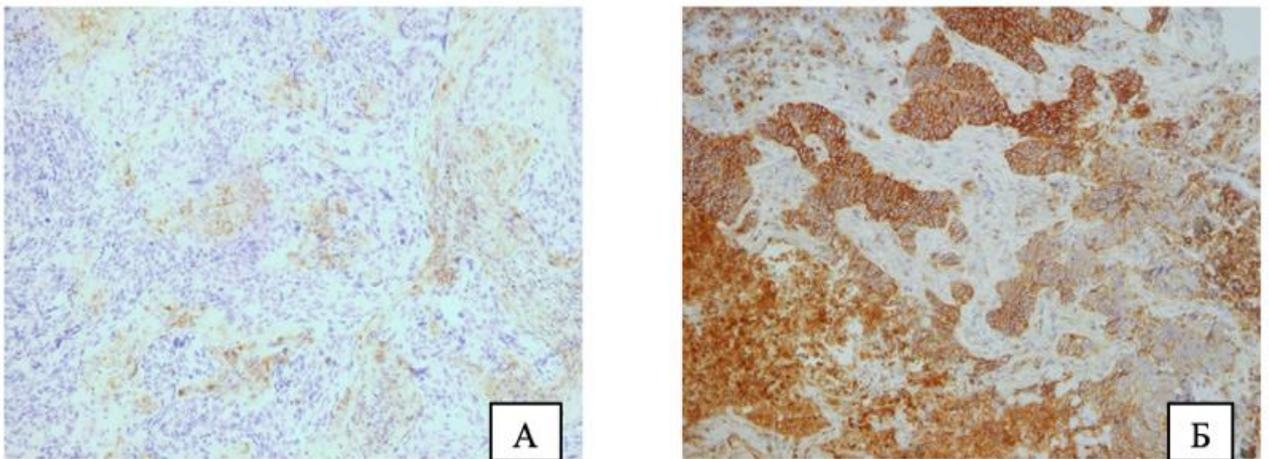


Рисунок 11 – Экспрессия CD44 – H-score. А – H-score < 150 - низкая. Б – H-score \geq 150 – высокая

Оценка экспрессии маркера стволовых клеток ALDH1 (рисунок 12) проводилась полуколичественным методом и соответствовала алгоритму оценки экспрессии белка CD44 (Abourbih S. et al., 2013).

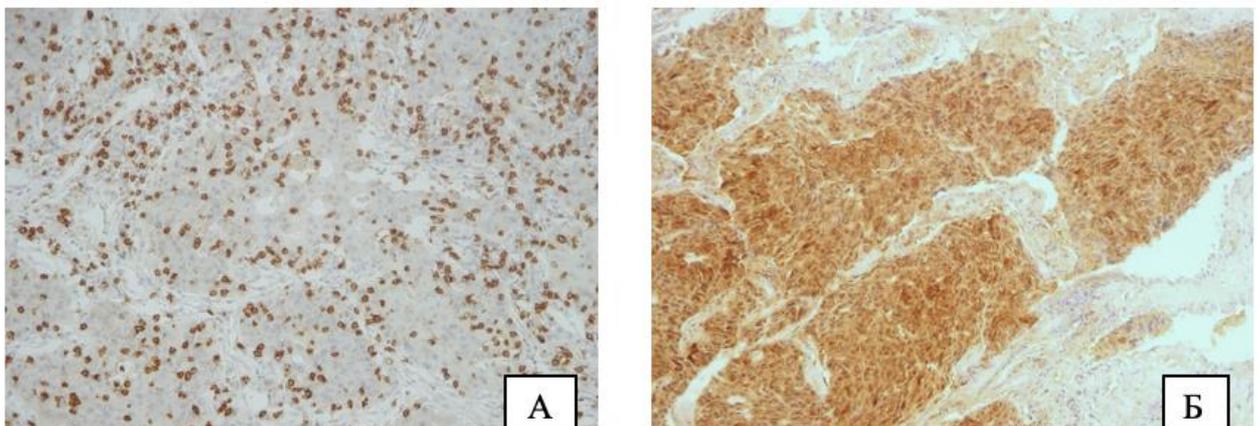


Рисунок 12 – Экспрессия ALDH1 – H-score. А – H-score < 150 - низкая. Б – H-score \geq 150 – высокая

Значение CD8-положительных клеток (рисунок 13) определялось как процент окрашенных иммунных клеток от числа клеток опухоли, без учета перитуморальной инфильтрации и зоны стромы с некрозом, и оценивалось как низкое ($<30\%$) или высокое ($\geq 30\%$) (Teng F. et al., 2016) .

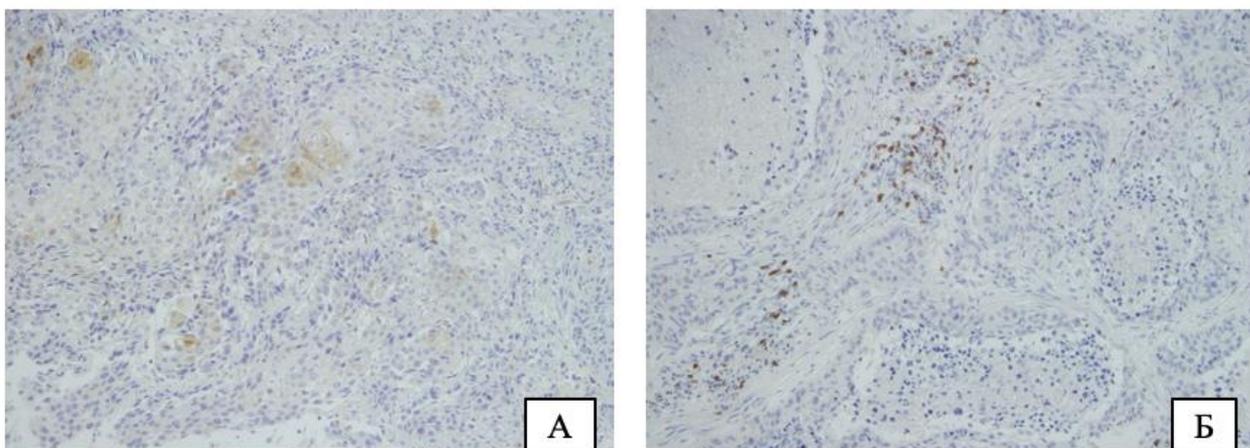


Рисунок 13 – Инфильтрация опухоли CD8-положительными лимфоцитами. А – низкий уровень CD8+ клеток в ткани опухоли ($< 30\%$). Б – высокий уровень CD8+ клеток в ткани опухоли ($\geq 30\%$)

2.6. Статистический анализ данных

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета для обработки информации SPSS (версия 23). Для сравнения порядковых переменных использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для 2-х выборок) и Краскала-Уоллиса (для 3-х и более выборок), достоверными считались различия с уровнем значимости ($p < 0,05$). Общая и онкоспецифическая выживаемость больных оценивались методом Каплана-Мейера (для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости применялся Logrank-тест). Общая выживаемость рассчитывалась как время от момента начала лечения до смерти больного от любого события. Онкоспецифическая выживаемость определялась нами как время от начала лечения до смерти пациента, при этом, умершие больные от других заболеваний, расценивались как цензурированные. Для определения порогового значения изучаемых факторов был проведен ROC-анализ с расчетом показателя AUC (area under ROC-curve). Для определения

взаимосвязи между уровнем экспрессии иммуногистохимических маркеров использовался корреляционный анализ, при котором рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для факторного анализа и оценки риска раннего наступления события использовался регрессионный анализ Кокса.

ГЛАВА 3

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ

Для изучения параметров выживаемости были проанализированы отдаленные результаты лечения, которые были получены у 468 из 535 больных, что составило 87%.

Таблица 12 – Распределение больных с учетом времени наблюдения и стадии НМРЛ

Время наблюдения	I стадия		II стадия		III стадия		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 год	220	47	130	27,8	118	25,2	468	100
2 года	200	42,7	105	22,4	71	15,1	376	80,2
3 года	163	34,8	72	15,4	35	7,5	270	57,7
4 года	130	27,8	54	11,5	20	4,3	204	43,6
5 лет	103	22	45	9,6	15	3,2	163	34,8
5-10 лет	84	17,9	38	8,1	9	1,9	131	27,9
10-15 лет	14	2,9	9	1,9	2	0,4	25	5,2

Как видно из таблицы 12, треть больных, оперированных по поводу I-III стадий НМРЛ, наблюдалась пять и более лет. При этом, максимальный срок наблюдения пациентов составил 177 месяцев.

3.1 Анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с НМРЛ в зависимости от общеклинических факторов

В ходе диссертационного исследования были изучены параметры выживаемости всех пациентов в зависимости от возраста, пола, клинико-анатомической формы рака и гистологического типа опухоли.

Анализ отдаленных результатов лечения больных в зависимости от возраста выявил достоверные различия в 5-летней выживаемости (рисунок 14А). Так, в группах больных до 60 лет, от 60 до 69 и старше 70 лет, 5-летняя выживаемость составила 48%, 42% и 34% соответственно ($p < 0,05$).

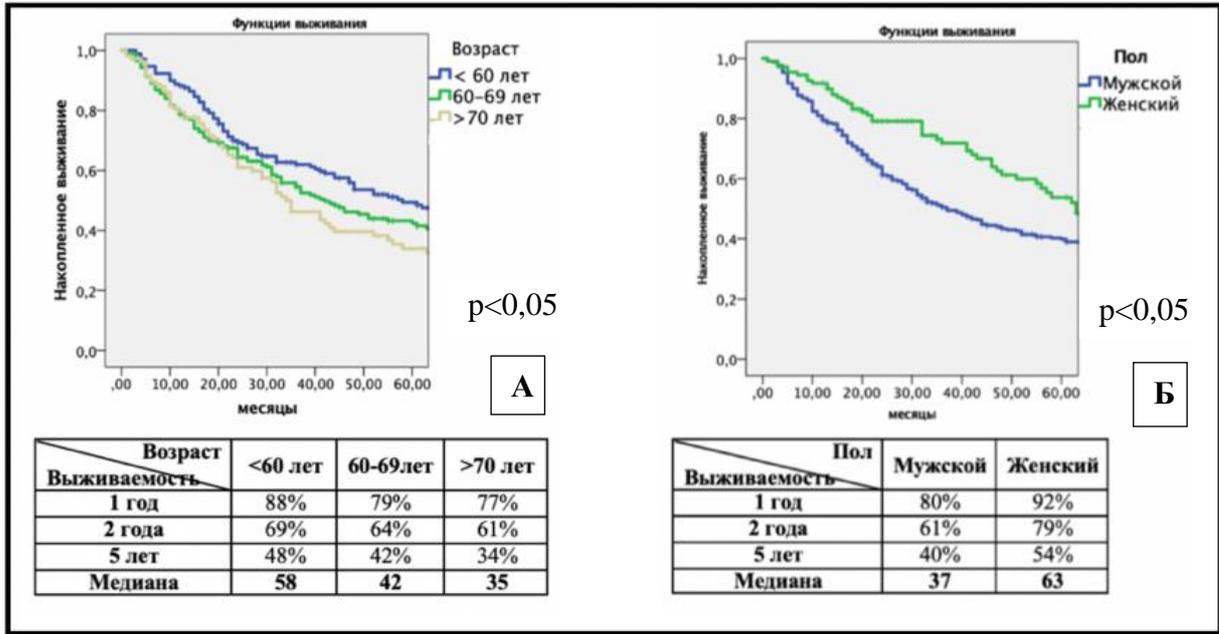


Рисунок 14 – Общая выживаемость больных в зависимости от возраста (А) и пола (Б)

При изучении отдаленных результатов лечения больных в зависимости от пола было выявлено, что 5-летняя выживаемость у женщин значимо выше, чем у мужчин, и составила 54% и 40% соответственно (рисунок 14Б).

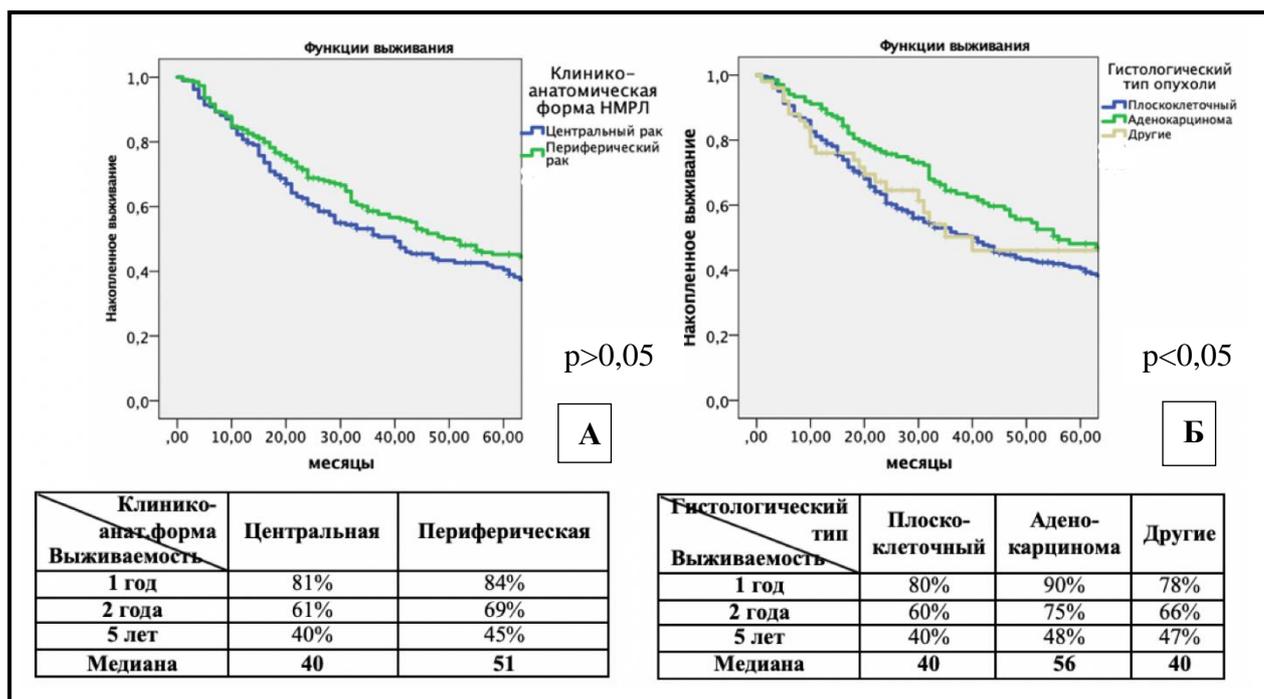


Рисунок 15 – Общая выживаемость больных в зависимости от клиничко-анатомической формы рака (А) и гистологического типа опухоли (Б)

Как видно на рисунке 15А, статистически значимых различий выживаемости пациентов в зависимости от клиничко-анатомической формы опухоли получено не было. При этом, у пациентов с плоскоклеточным раком легкого отдаленные результаты хирургического лечения в сравнении с аденокарциномой были значимо хуже (рисунок 15Б).

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от стадии по классификации TNM показал, что пятилетняя выживаемость больных при I, II и III стадиях НМРЛ составила 58%, 39% и 17% соответственно (рисунок 16А).

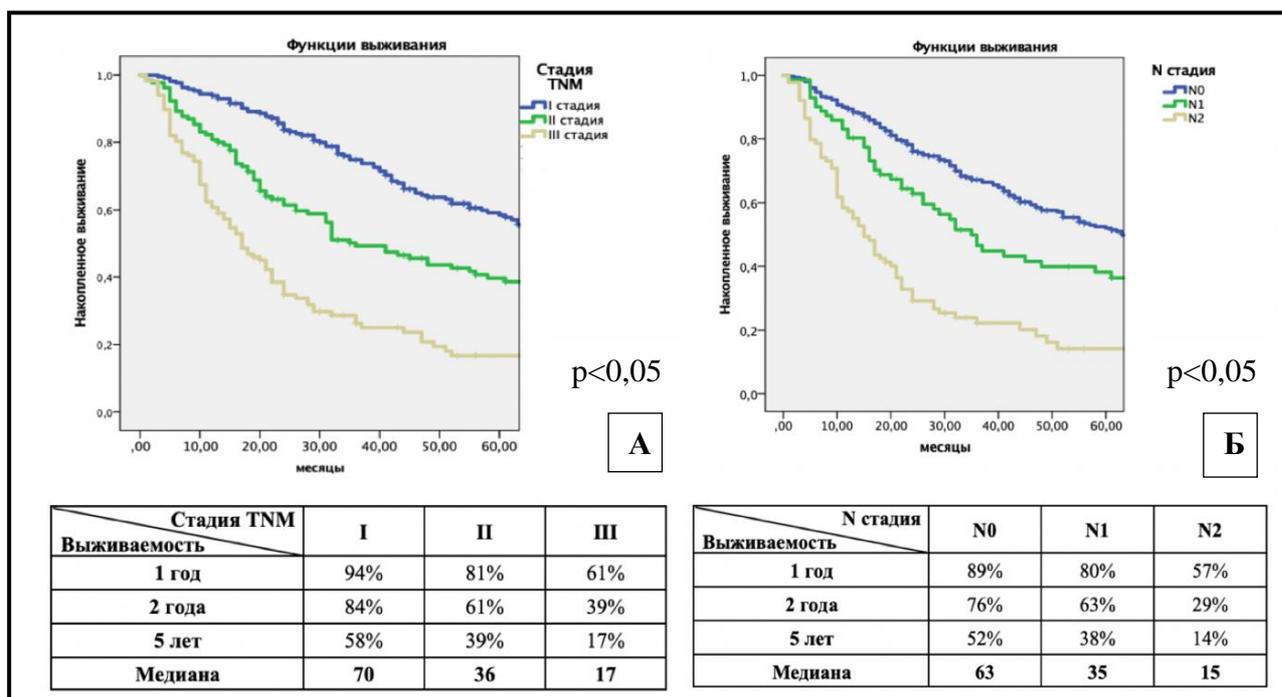


Рисунок 16 – Общая выживаемость больных в зависимости от стадии НМРЛ (А) и N стадии (Б)

Как видно на рисунке 16Б, отдаленные результаты лечения в зависимости от N стадии также имели достоверные различия выживаемости: 2-х и 5-летняя выживаемость при N0, N1 и N2 составила 76% и 52%, 63% и 38%, 29% и 14% соответственно.

Выявленная зависимость отдаленных результатов хирургического лечения от критерия N подчеркивает его важнейшую роль в определении прогноза пациентов с НМРЛ.

3.2 Анализ отдаленных результатов лечения больных с IIIA стадией НМРЛ в зависимости от особенностей лимфогенного метастазирования

Отдаленные результаты лечения были изучены у 89 больных IIIA(N2) стадией НМРЛ, из которых 63 пациента (71%) перенесли оперативное вмешательство в качестве одного из этапов противоопухолевого лечения и

26 больных (29%) с установленной при медиастиноскопии IIIA(N2) стадией рака легкого получали химиолучевую терапию.

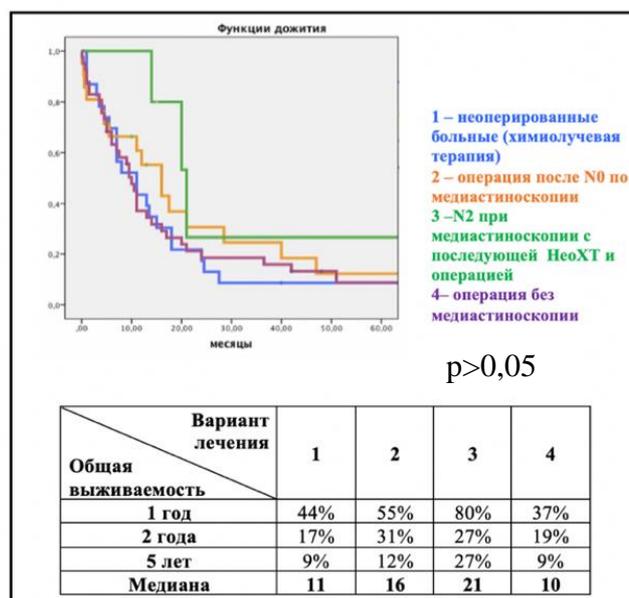


Рисунок 17 – Отдаленные результаты при pN2 в зависимости от варианта лечения

При анализе отдаленных результатов у больных при pN2 стадии НМРЛ в зависимости от варианта лечения более высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов с проведенной неoadьювантной химиотерапией, предшествующей оперативному вмешательству: 5-летняя выживаемость в данной группе составила 27% (рисунок 17). Выживаемость оперированных больных без инвазивного определения N стадии на предоперационном этапе практически не отличалась от отдаленных результатов неоперированных пациентов. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с cN0-1 стадией, установленной по результатам медиастиноскопии также превосходили выживаемость прооперированных больных без инвазивного стадирования: медиана составила 16 месяцев и 10 месяцев, соответственно, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

В дальнейшем отдаленные результаты лечения были изучены у больных с рIIIA(N2) стадией НМРЛ, перенесших хирургическое лечение (n=63), в зависимости от клинической N стадии заболевания, одиночного или

множественного метастатического поражения зон лимфатических узлов, наличия метастазов в бифуркационных и доля-специфичных лимфоузлах.

Клиническая N стадия НМРЛ

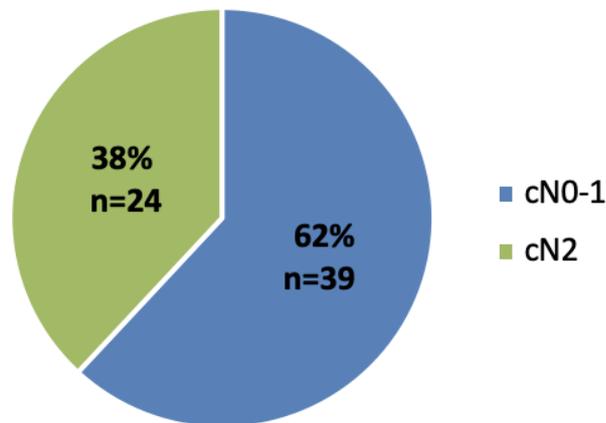


Рисунок 18 – Распределение больных ПН(N2) стадией НМРЛ в зависимости от клинической стадии заболевания

Как видно на рисунке 18, у 39 (62%) больных рПН(N2) стадия НМРЛ была установлена только после операции, а по данным предоперационного обследования была диагностирована cN0-1 стадия заболевания, в то время как, у 24 (38%) пациентов были выявлены признаки метастатического поражения ЛУ средостения до операции (cN2).

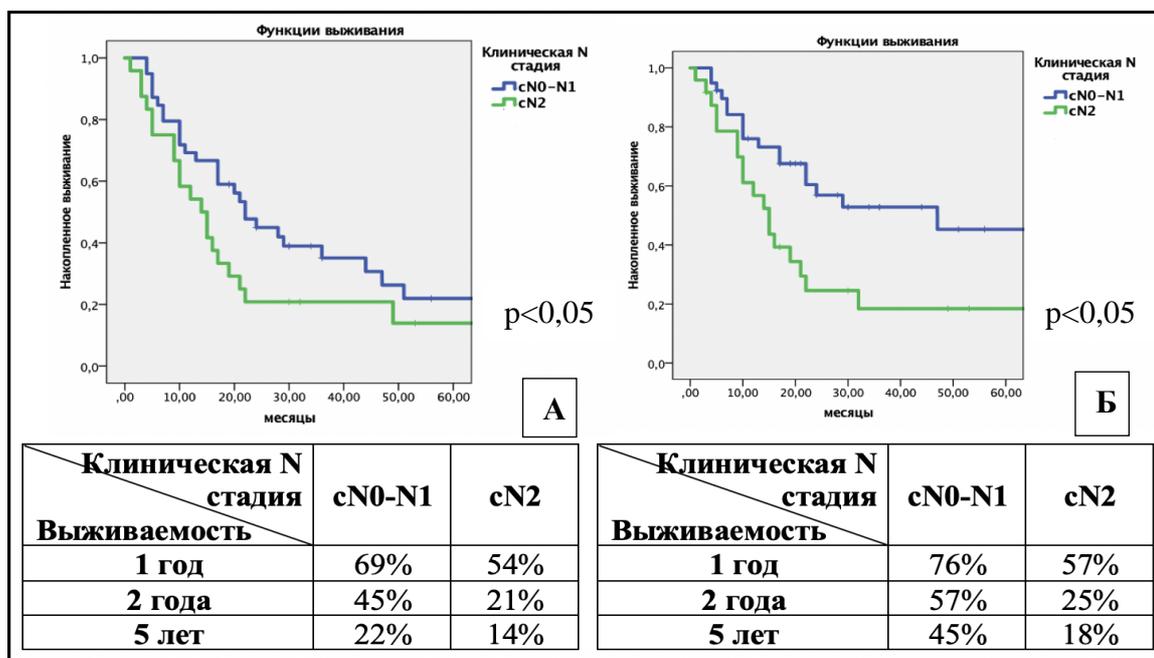


Рисунок 19 – Общая (А) и онкоспецифическая (Б) выживаемость больных ПН (N2) стадией НМРЛ в зависимости от клинической N стадии

При оценке выживаемости больных IIIA(N2) стадией НМРЛ в зависимости от клинической N стадии было выявлено, что отдаленные результаты хирургического лечения оказались значимо хуже у пациентов с признаками метастатического поражения ЛУ средостения по результатам дооперационного обследования (рисунок 19). Так, 5-летняя общая и онкоспецифическая выживаемость больных при cN2 стадии составила 14% и 18% против 22% и 45% при cN0-N1 стадиях НМРЛ.

Также нами были изучены отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в зависимости от количества метастатически пораженных зон лимфоузлов средостения.

Количество метастатически пораженных зон ЛУ

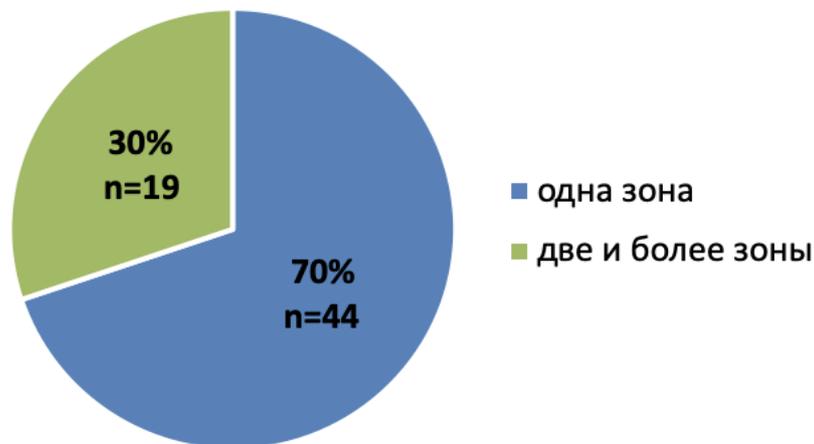


Рисунок 20 – Распределение больных IIIA(N2) стадией НМРЛ в зависимости от количества метастатически пораженных зон ЛУ средостения

У большей части пациентов (n=44) были выявлены метастазы в одной зоне лимфатических узлов средостения, метастатическое поражение двух и более зон наблюдалось у 19 пациентов (рисунок 20).

При этом, было выявлено, что вовлечение в опухолевый процесс двух и более зон ЛУ средостения является статистически значимым фактором, ухудшающим прогноз пациентов (рисунок 21): 5-летняя общая и онкоспецифическая выживаемость данной группы больных составила 14% и

18% против 22% и 46% при поражении одной зоны лимфатических узлов ($p < 0,05$).

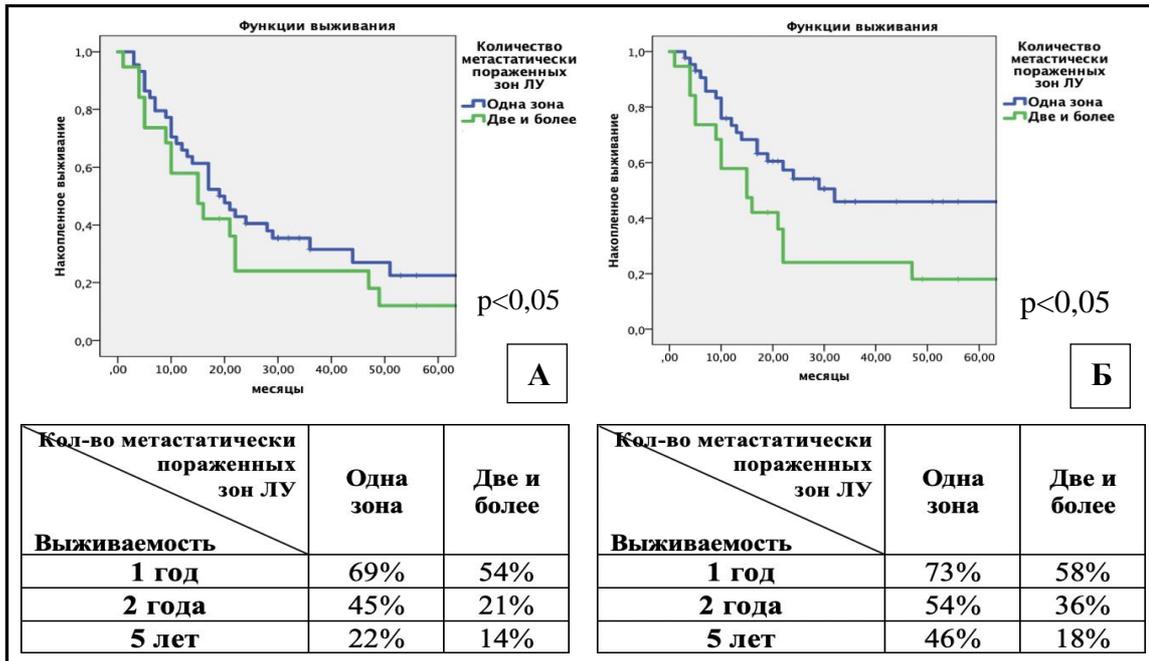


Рисунок 21 – Общая (А) и онкоспецифическая (Б) выживаемость больных ША (N2) стадией НМРЛ в зависимости от количества метастатически пораженных зон ЛУ

В дальнейшем нами были проанализированы показатели выживаемости больных с учетом наличия или отсутствия метастазов опухоли в бифуркационных лимфатических узлах.

Метастатическое поражение бифуркационных ЛУ

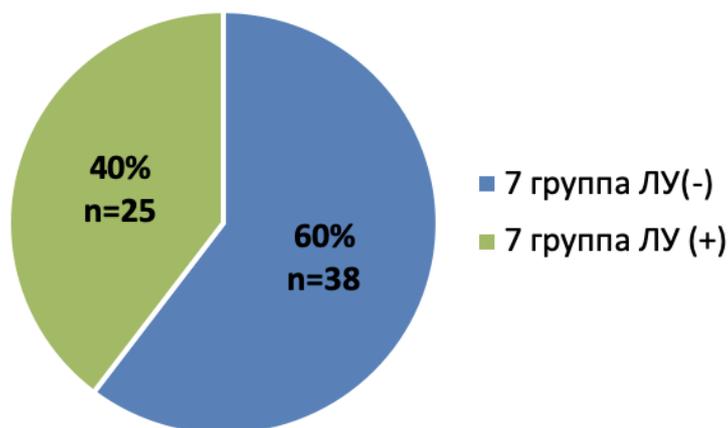


Рисунок 22 – Распределение больных IIIA(N2) стадией НМРЛ в зависимости от метастатического поражения бифуркационных ЛУ

Метаастазы в бифуркационных лимфоузлах были диагностированы у 25 (40%) пациентов, у 38 (60%) больных метастатического поражения ЛУ 7 группы выявлено не было (рисунок 22).

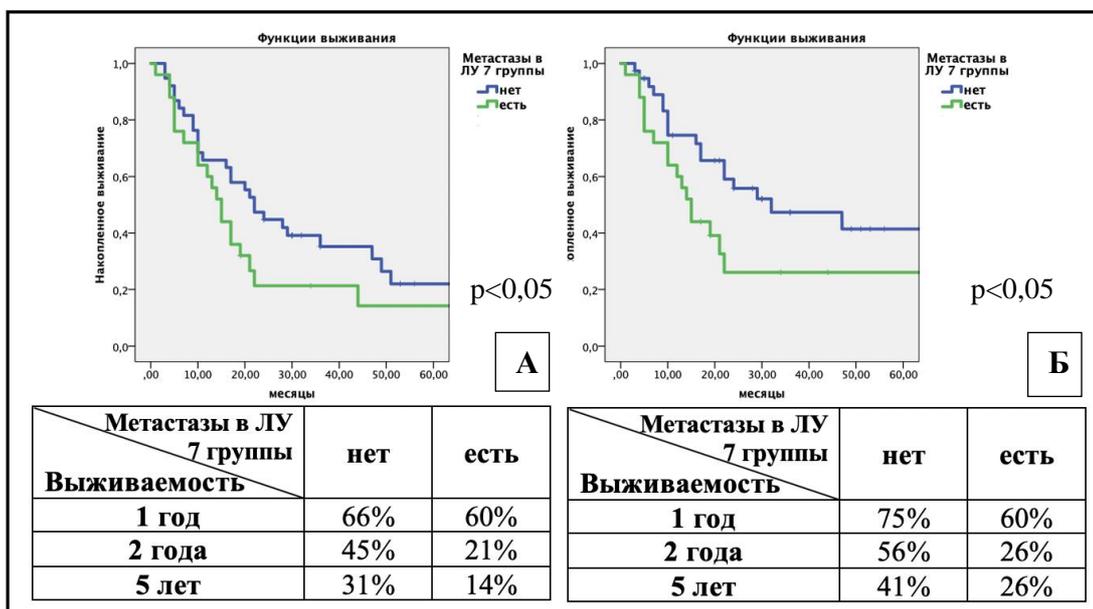


Рисунок 23 – Общая (А) и онкоспецифическая (Б) выживаемость больных IIIA (N2) стадией НМРЛ в зависимости от метастатического поражения ЛУ 7 группы

При сопоставлении отдаленных результатов лечения было выявлено, что 5-летняя онкоспецифическая выживаемость больных без поражения

бифуркационных лимфоузлов значительно превосходит показатели пациентов, у которых в опухолевый процесс вовлечены лимфатические узлы 7 группы, и составляет 41% против 26% соответственно (рисунок 23) ($p < 0,05$).

В зависимости от наличия метастатического поражения не доля-специфичных лимфатических узлов больные IIIA(N2) стадией НМРЛ были разделены на две группы: группа N2a включала в себя 42 пациентов без метастазов в не доля-специфичных ЛУ; группа N2б - 21 больного с метастатическим поражением не ДСЛУ (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли в легком и метастатического поражения ДСЛУ

Количество пациентов Локализация опухоли в легком	Группа N2a		Группа N2б		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	
Верхняя доля справа	14	70	6	30	20 (100%)
Средняя доля	2	100	0	0	2 (100%)
Нижняя доля справа	9	64	5	36	14 (100%)
Верхняя доля слева	11	61	7	39	18 (100%)
Нижняя доля лева	6	67	3	33	9 (100%)

Примечание: Абс. – абсолютное количество пациентов

Как видно из таблицы 13, практически у трети больных с локализацией опухоли в верхней и нижней доле правого и левого легкого были выявлены метастазы в не доля-специфичных лимфатических узлах. У двух пациентов с опухолью в средней доли метастатического поражения не ДСЛУ выявлено не было.

При оценке отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от наличия метастатического поражения не доля-специфичных

лимфатических узлов больных IIIA(N2) стадией НМРЛ значимых различий в выживаемости получено не было, однако, как видно на рисунке 24, 5-летняя онкоспецифическая выживаемость при наличии метастазов в неДСЛУ составила 20% против 44% в группе больных без метастатического поражения неДСЛУ.

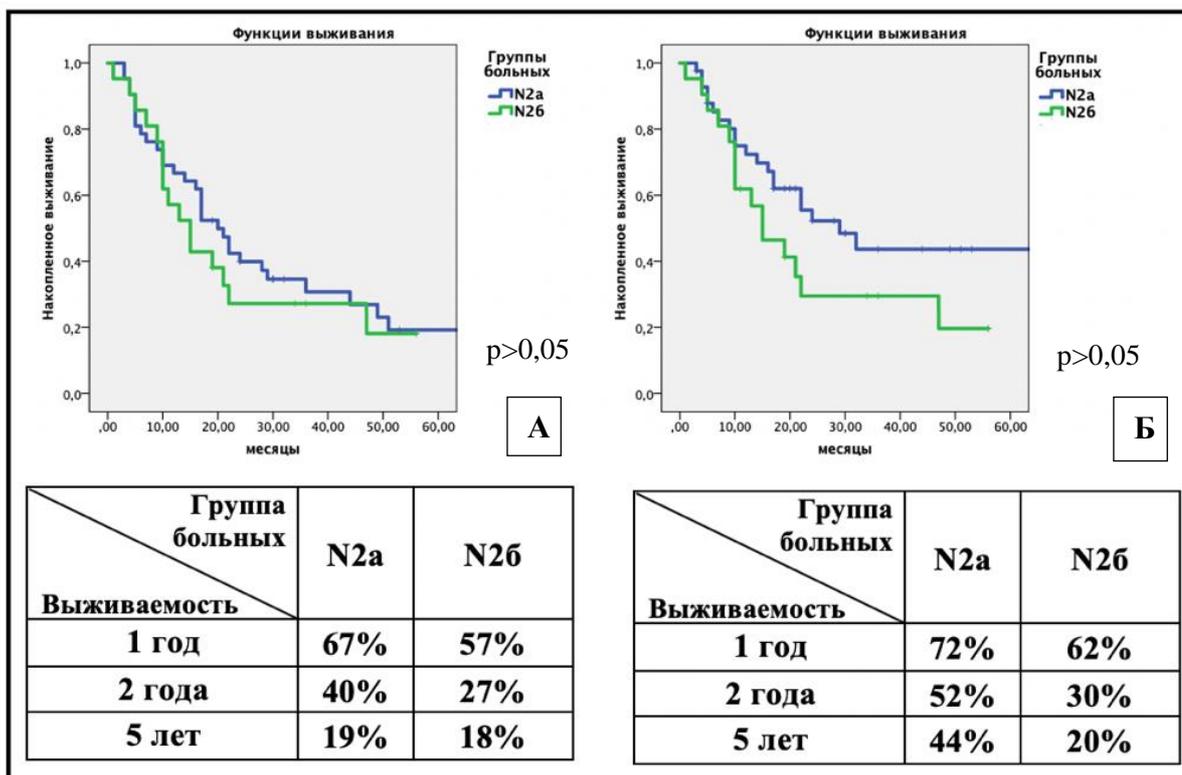


Рисунок 24 – Общая (А) и онкоспецифическая (Б) выживаемость больных IIIA (N2) стадией НМРЛ в зависимости от метастатического поражения неДСЛУ

С помощью регрессионной модели Кокса был произведен факторный анализ выживаемости больных с IIIA (N2) стадией НМРЛ (таблица 14).

Таблица 14 – Одно- и многофакторный регрессионный анализ при ША (N2) стадии НМРЛ

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95%ДИ	p
Метастазы в бифуркационных ЛУ	2,093	1,035-4,233	0,04	1,842	0,891-3,810	0,099
Клиническая N2 стадия	2,854	1,414-5,764	0,003	2,156	0,995-4,672	0,044
2 и более зоны пораженных ЛУ	2,38	1,184-4,780	0,015	1,711	0,802-3,653	0,165

При анализе нами было выявлено, что наличие метастазов в бифуркационных ЛУ, клиническая N2 стадия, установленная по результатам предоперационного стадирования, поражение двух и более зон лимфатических узлов средостения являются статистически значимыми факторами в отношении неблагоприятного прогноза у больных ША(N2) стадией НМРЛ (ОР 2,093, ДИ: 1,035-4,233; ОР 2,854, ДИ: 1,414-5,764; ОР 2,38, ДИ: 1,184-4,780 соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, клиническая N стадия, установленная при дооперационном стадировании, по данным многофакторного анализа имеет роль независимого неблагоприятного прогностического фактора (ОР=2,156, ДИ: 0,995-4,672, $p < 0,05$).

ГЛАВА 4

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ I-II СТАДИЯМИ НМРЛ**

Нами были проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения у 156 пациентов с I-II стадиями НМРЛ в зависимости от значений индексов, характеризующих системное воспаление на основании результатов клинического анализа периферической крови.

Средний уровень нейтрофилов в периферической крови пациентов составил $5,29 \pm 2,79 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $284,72 \pm 83,95 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – $2,28 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$. При расчете значений относительных индексов средние показатели НЛИ, ТЛИ и ИСВ составили $2,57 \pm 1,79$; $139,36 \pm 68,24$ и $757,58 \pm 663,63$ соответственно (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты анализа клинических маркеров воспаления

Показатели периферической крови			Относительные индексы		
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	НЛИ	ТЛИ	ИСВ
$5,29 \pm 2,79$ (0,7-17,4)	$284,72 \pm 83,95$ (119-550)	$2,28 \pm 0,79$ (0,9-5,56)	$2,57 \pm 1,79$ (0,5-12,75)	$139,36 \pm 68,24$ (54,08-523,33)	$757,58 \pm 663,63$ (110,9- 5258,67)

Пороговые значения для НЛИ, ТЛИ и ИСВ составили $2,03 \times 10^9/\text{л}$, $109,17 \times 10^9/\text{л}$ и $489,67 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. При анализе отдаленных результатов хирургического лечения были выявлены значимые различия в 5-ти летней выживаемости в зависимости от показателей нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и маркера системного воспаления.

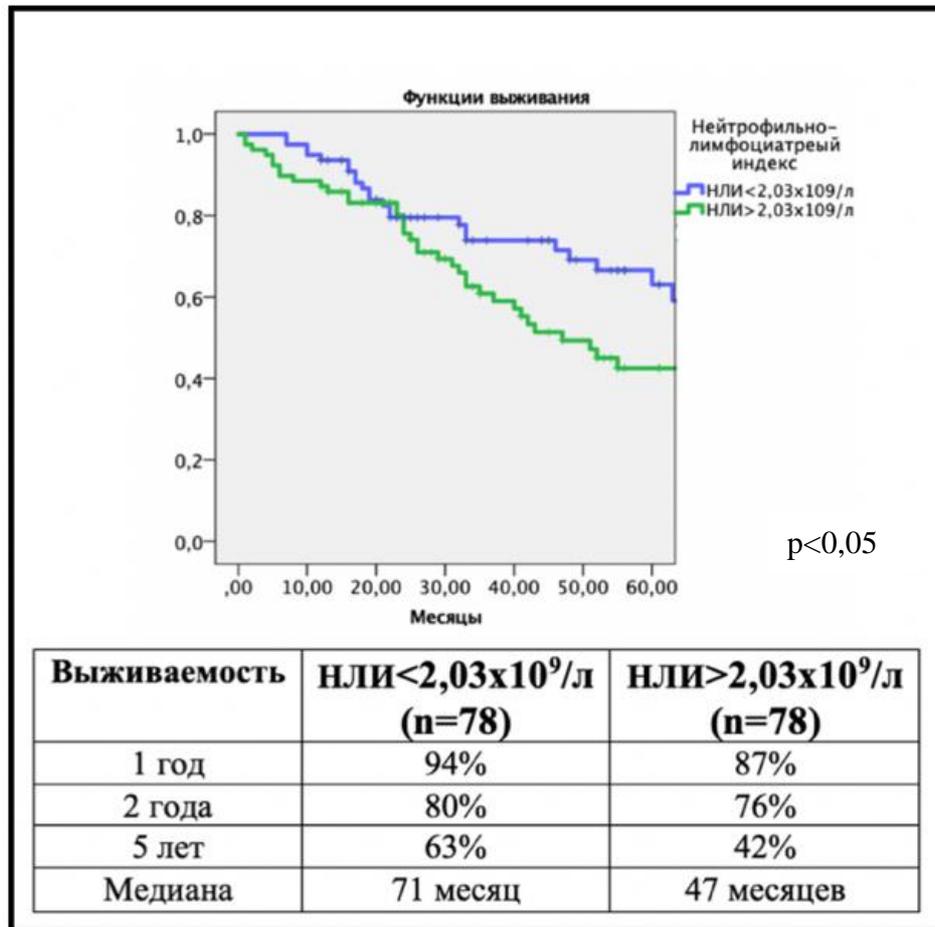


Рисунок 25 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных в зависимости от значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

Как видно на рисунке 25, 5-летняя выживаемость больных при высоком значении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($>2,03 \times 10^9/\text{л}$) была ниже, чем при НЛИ менее $2,03 \times 10^9/\text{л}$, и составила 42% против 63% соответственно ($p < 0,05$).

Высокое значение индекса системного воспаления ($>489,67 \times 10^9/\text{л}$) достоверно ухудшало отдаленные результаты хирургического лечения пациентов, а 5-летняя выживаемость больных составила 45% против 65% при ИСВ $<489,67 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$; рисунок 26).

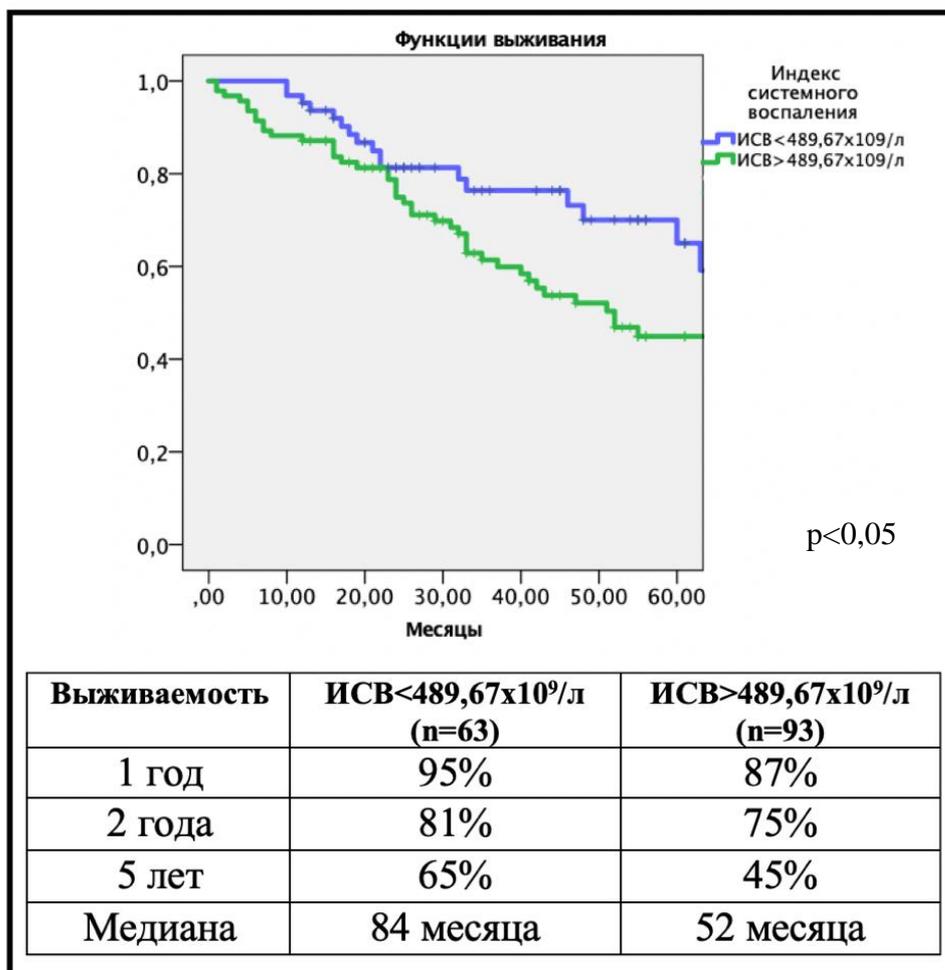


Рисунок 26 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных в зависимости от значения индекса системного воспаления

При оценке отдаленных результатов лечения больных I-II стадиями НМРЛ значимых различий выживаемости больных в зависимости от уровня тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса получено не было (таблица 16).

Таблица 16 – Выживаемость больных в зависимости от значения тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса

Выживаемость	ТЛИ < 139,36x10 ⁹ /л	ТЛИ > 139,36x10 ⁹ /л
1 год	96%	87%
2 года	83%	75%
5 лет	55%	51%
Медиана	65 месяцев	63 месяца

Как видно из представленных данных, показатель 5-летней выживаемости и медиана выживаемости при высоком и низком значении ТЛН практически не отличались и составили 51% и 63 месяца и 55% и 65 месяцев соответственно.

В дальнейшем нами были проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ I-II стадии в зависимости от уровня SUV первичной опухоли у 117 пациентов. С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение (cut-off) для уровня SUV равное 6.

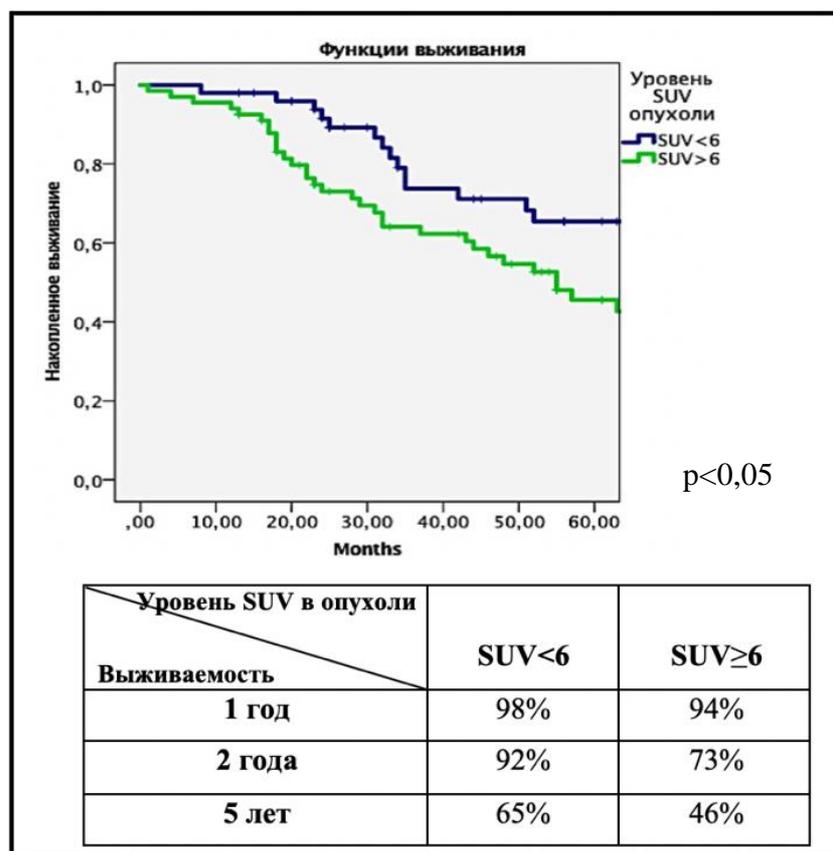


Рисунок 27 – Общая выживаемость больных в зависимости от уровня SUV первичной опухоли в легком.

Было выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов при SUV опухоли меньше 6, значительно выше, чем у больных при $SUV \geq 6$ и составляет 65% против 46% соответственно (рисунок 27). Онкоспецифическая 5-летняя выживаемость также оказалась выше у

больных при $SUV < 6$ и составила 85% против 69% у больных при $SUV \geq 6$ (рисунок 28).

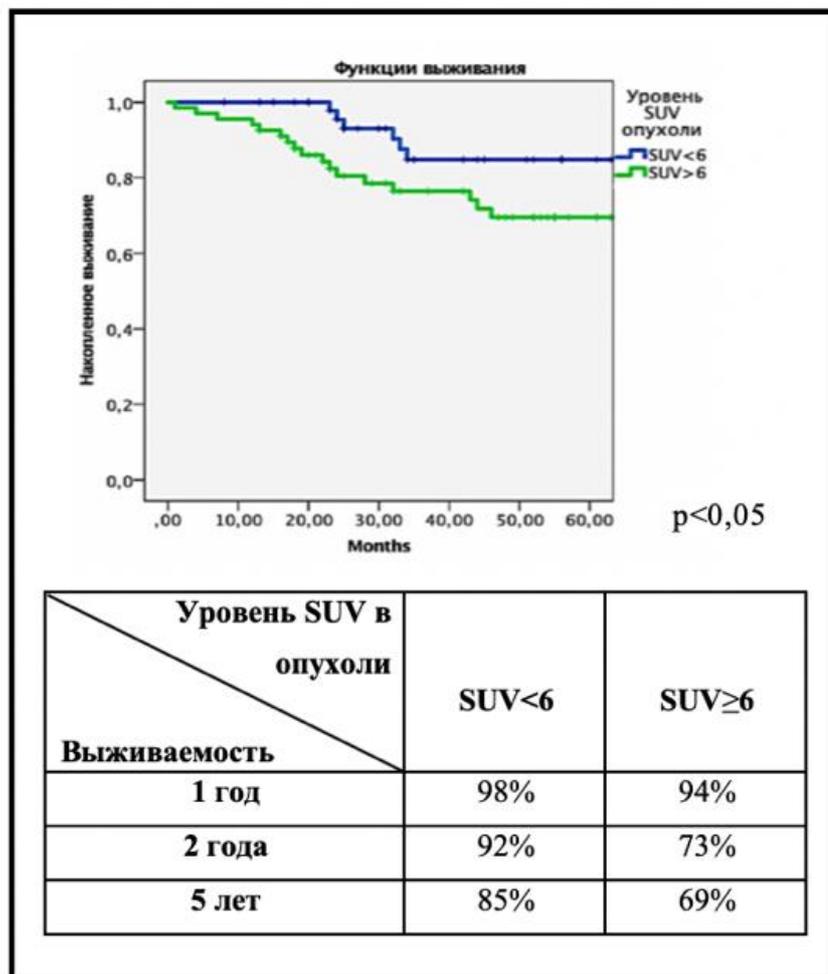


Рисунок 28 – Онкоспецифическая выживаемость больных в зависимости от уровня SUV первичной опухоли в легком.

Статистически значимыми оказались различия в выживаемости у больных с аденокарциномой в зависимости от SUV первичной опухоли, а 5-летняя выживаемость у пациентов в данной группе при $SUV < 6$ составила 73% против 37% при $SUV \geq 6$ ($p < 0,05$). Для плоскоклеточного рака данной закономерности выявлено не было (таблица 17).

Таблица 17 – Общая выживаемость больных в зависимости от гистологического типа рака и уровня SUV первичной опухоли в легкого.

Выживаемость	1 год	2 года	5 лет	Значимость
Гистологический тип				
Аденокарцинома				
SUV<6	100%	96%	73%	p<0.05
SUV≥6	95%	74%	37%	p<0.05
Плоскоклеточный рак				
SUV<6	100%	96%	86%	p>0.05
SUV≥6	100%	100%	92%	p>0.05

В дальнейшем нами были изучены отдаленные результаты хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от объема оперативного вмешательства (таблица 18).

Таблица 18 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Выживаемость	1 год	2 года	5 лет	Медиана
Вид операции				
Лобэктомия	90%	77%	49%	58
Билобэктомия	85%	70%	56%	80
Пневмонэктомия	88%	64%	50%	48
Бронхо-ангиопластические операции	96%	86%	61%	65

При этом, достоверных различий показателей выживаемости выявлено не было, однако медиана выживаемости больных, перенесших билобэктомию или бронхо-ангиопластическую операцию почти в 2 раза превышала медиану

выживаемости при пневмонэктомии и составила 80 и 65 месяцев против 48 месяцев, соответственно ($p>0,05$).

Также были оценены отдаленные результаты хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от вида хирургического доступа. Нами было выявлено, что достоверных различий в выживаемости у больных после торакоскопических анатомических резекций и при использовании торакотомного доступа не было, а 2-х и 5-летняя выживаемость в данных группах составила 80% и 54% против 74% и 51% соответственно ($p>0,05$).

На основании количества исследованных групп лимфоузлов средостения при видеомедиастиноскопии и интраоперационной лимфодиссекции, пациенты с I-II стадиями НМРЛ были разделены на три группы (из данного анализа были исключены пациенты с Т3/Т4) (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от количества исследованных групп ЛУ при видеомедиастиноскопии и интраоперационной лимфодиссекции.

Количество групп ЛУ средостения	Количество больных	% больных
≤3	109	36%
4-5	120	40%
≥6	74	24%
Всего	303	100%

Как видно из представленных данных, у большей части больных ($n=120$) были оценены от 4-5 групп ЛУ средостения. При этом, исследование более шести групп медиастинальных лимфатических узлов было выполнено менее чем у трети пациентов ($n=74$).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от количества исследованных групп ЛУ средостения представлено на рисунке 29.

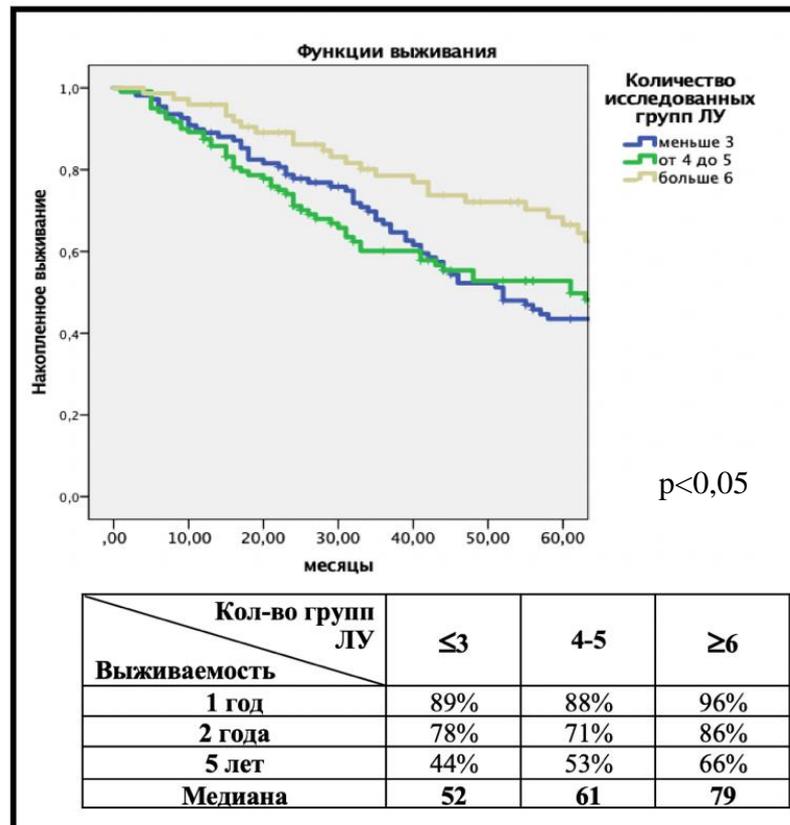


Рисунок 29 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ в зависимости от количества исследованных групп лимфоузлов средостения при видеомедиастиноскопии и интраоперационной лимфодиссекции

Нами было выявлено, что 5-летняя выживаемость больных с наибольшим количеством исследованных групп ЛУ составила 66% против 44% при исследовании менее 3-х групп, а медиана выживаемости - 79 месяцев против 52 месяцев соответственно.

Для выявления прогностической значимости изученных параметров выживаемости нами был проведен регрессионный анализ Кокса (таблица 20).

Таблица 20 – Факторный регрессионный анализ при I-II стадиях НМРЛ

Показатель	Факторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p
Пол (женский)	0,534	0,291-,980	0,04
Возраст (>70 лет)	1,908	1,361-2,677	0,000
Гистологический тип опухоли (аденокарцинома)	0,998	0.817-1,217	0,9
Объем резекции легкого (лобэктомия)	0,849	0,543-1,328	0,474
Количество удаленных групп лимфоузлов (<6)	1,117	0,822-1,519	0,479
НЛИ (>2,03x10⁹/л)	1,626	0,994-2,659	0,053
ИСВ (>489,67x10⁹)	1,735	1,018-2,956	0,043
SUVпервичной опухоли в легком по данным ПЭТ/КТ (≥6)	1,909	1,907-3,321	0,022

Возраст пациента более 70 лет, высокие показатели НЛИ и ИСВ являлись неблагоприятными факторами в отношении прогноза заболевания (ОР 1,908 ДИ: 1,361-2,677; 1,626 ДИ: 0,994-2,659 и 1,735 ДИ: 1,018-2,956 соответственно, $p < 0,05$). Также было выявлено, что высокий уровень SUV первичной опухоли в легком является статистически значимым неблагоприятным прогностическим фактором (ОР 1,909; ДИ: 1,907-3,321; $p < 0,05$). Гистологический тип опухоли и объем хирургического вмешательства не имели прогностической ценности. При анализе результатов в зависимости от количества удаленных групп лимфоузлов было выявлено, что меньший объем лимфодиссекции является неблагоприятным прогностическим фактором, однако полученные различия недостоверны (ОР 1,117; ДИ: 0,822-1,519; $p > 0,05$).

ГЛАВА 5

АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ I СТАДИЕЙ НМРЛ

Для анализа потенциальных иммуно-биологических прогностических факторов нами были сформированы 2 группы пациентов (n=28): группу №1 (n=14) составили пациенты с ранним прогрессированием опухоли, группу №2 (n=14) - пациенты с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом.

Общая выживаемость пациентов в группах представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Общая выживаемость пациентов в группе №1 и группе №2.

Выживаемость	Группа №1	Группа №2
1 год	85%	100%
2 года	54%	100%
5 лет	0%	91%
Медиана	25 месяцев	145 месяцев

Как видно из таблицы, медиана выживаемости в изучаемых группах №1 и №2 значительно различалась и составила 25 месяцев и 145 месяцев соответственно.

При сравнительном анализе нами были выявлены значимые различия уровней экспрессии PD-L1, ALDH1 и CD8 между группами №1 и №2 (Таблица 22).

Таблица 22 – Распределение пациентов в зависимости от значений PD-L1, CD8, ALDH1, CD44

Маркер	Группа №1	Группа №2	Достоверность различий (p)
<i>PD-L1 (процент окрашенных опухолевых клеток)</i>			
PD-L1 ≥ 50%	57% (n=8)	21% (n=3)	p<0.05
PD-L1<50%	43% (n=6)	79% (n=11)	p<0.05
<i>CD8 (процент окрашенных иммунных клеток от числа клеток опухоли)</i>			
CD8 ≥ 30%	14% (n=2)	50% (n=7)	p<0.05
CD8<30%	86% (n=12)	50% (n=7)	p<0.05
<i>ALDH1 (значение H-score)</i>			
H-score ≥ 150	64% (n=9)	0% (n=0)	p<0.05
H-score < 150	36 % (n=5)	100% (n=14)	p<0.05
<i>CD44 (значение H-score)</i>			
H-score ≥ 150	71% (n=10)	86% (n=12)	p>0.05
H-score < 150	29% (n=4)	14% (n=2)	p>0.05

Так, при раннем прогрессировании НМРЛ у больных I стадией наблюдались высокий уровень экспрессии PD-L1, а также высокое значение ALDH1 (H-score≥150) в сравнении с пациентами с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом. При этом, практически у всех больных из группы №1 (n=12) наблюдался низкий процент окрашивания опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток (CD8<30%). Кроме того, ни у одного из пациентов группы №2 не было выявлено высокой экспрессии ALDH1. При сравнении показателей H-score CD44 значимых различий в выживаемости получено не было.

В дальнейшем был проведен корреляционный анализ PD-L1, ALDH1, CD44 и CD8 в исследуемых группах.

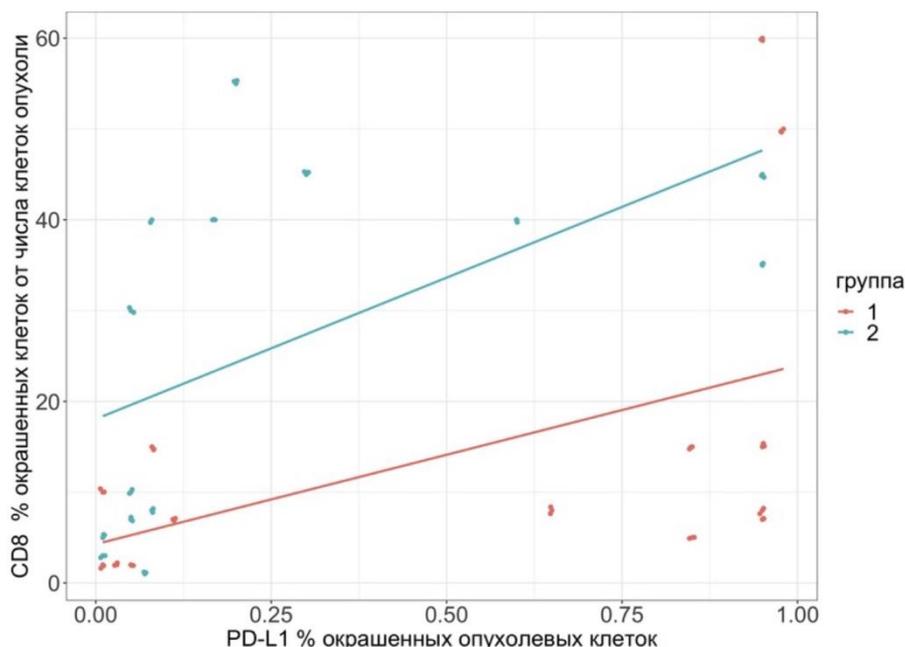


Рисунок 30 – Корреляционный график (диаграмма рассеяния) между показателями PD-L1 и CD8, %

Как видно на рисунке 30, была выявлена значимая взаимосвязь между процентом окрашенных клеток опухоли PD-L1 и процентом окрашенных CD8-положительных иммунных клеток ($r=0,6$; $p<0,05$). Кроме того, была отмечена статистически значимая взаимосвязь между значениями ALDH1 и CD44 (рисунок 31).

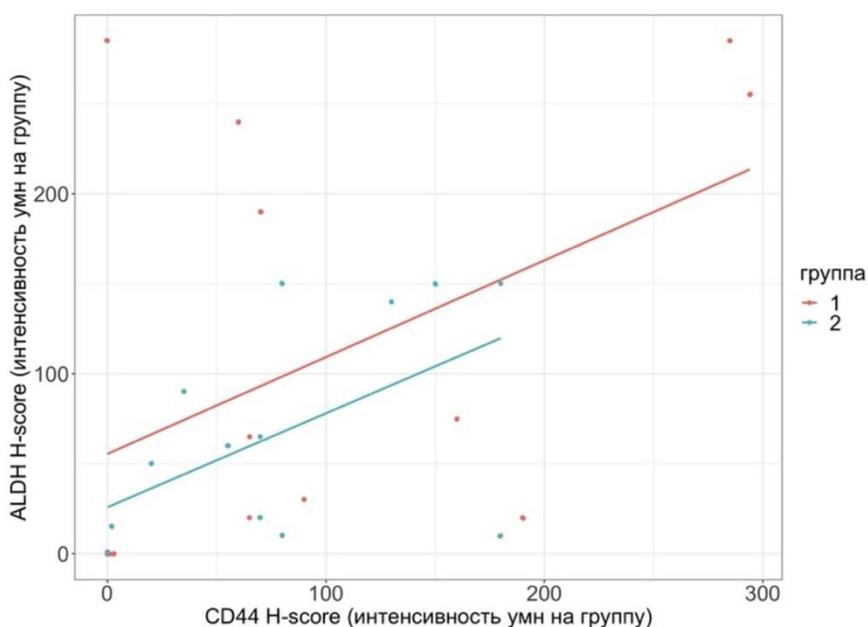


Рисунок 31 – Корреляционный график (диаграмма рассеяния) между показателями ALDH1 и CD44, %

При оценке показателей выживаемости в изучаемых группах больных в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 были выявлены статистически значимые различия. Так, 2-х и 5-летняя выживаемость пациентов с высокой экспрессией PD-L1 составили лишь 61% и 26% против 88% и 73% при низком уровне экспрессии данного белка (рисунок 32).

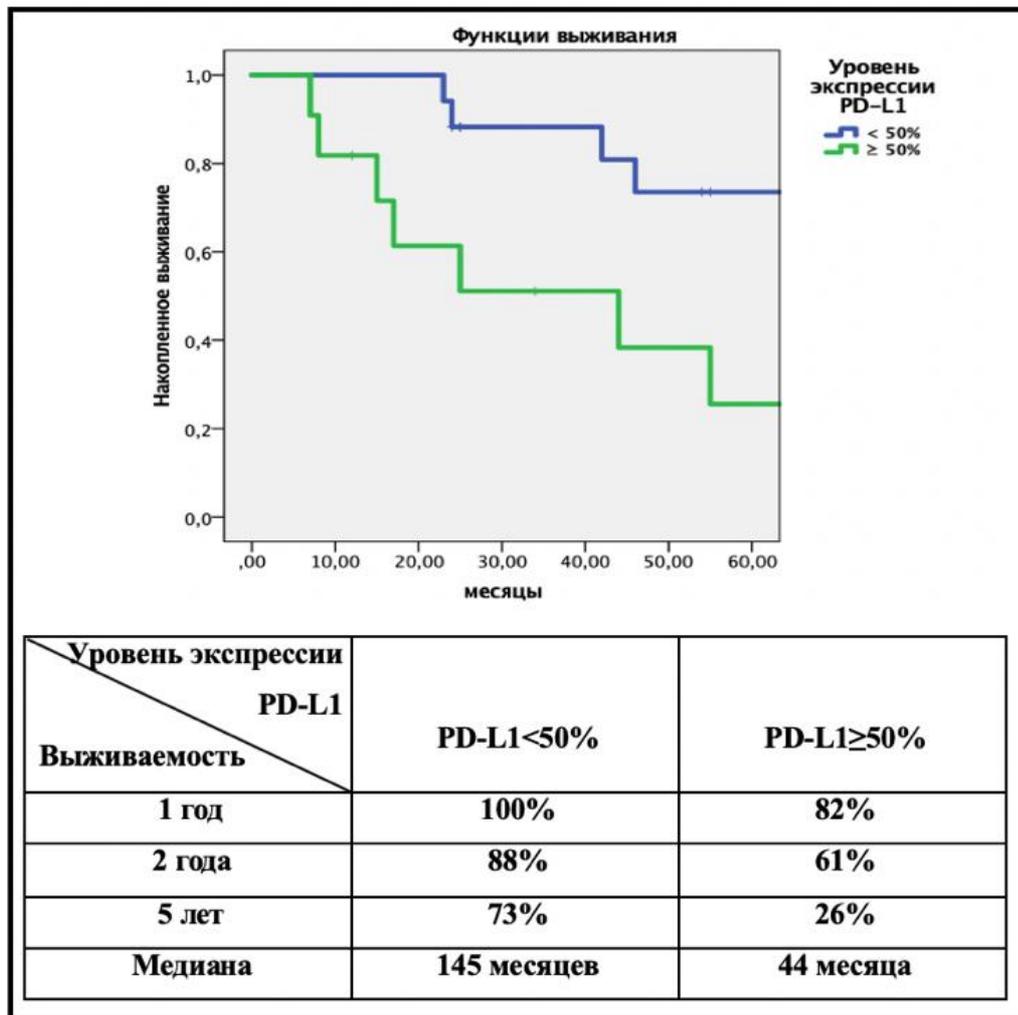


Рисунок 32 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных I стадией НМРЛ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1

Как видно из таблицы 23 высокая экспрессия ALDH1 также сопровождалось ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения у больных I стадией НМРЛ, а отметка 5-летней выживаемости при $H\text{-score} \geq 150$ не была достигнута ни одним пациентом.

Таблица 23 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных I стадией НМРЛ в зависимости от значения ALDH1

Выживаемость	H-score <150	H-score ≥150
2 года	77%	80%
5 лет	66%	0%
Медиана	99 месяцев	44 месяца

Значимых различий выживаемости в зависимости от процента окрашенных CD8-положительных иммунных клеток и значения CD44 выявлено не было (таблица 24).

Таблица 24 – Отдаленные результаты хирургического лечения больных I стадией НМРЛ в зависимости от значений CD8 и CD44

Маркер	CD8		CD44	
	CD8 <30%	CD8 ≥30%	H-score <150	H-score ≥150
Выживаемость				
2 года	74%	88%	82%	80%
5 лет	45%	70%	58%	40%
Медиана	46 месяцев	-	71 месяц	25 месяцев

В дальнейшем для оценки прогностической значимости иммуно-биологических маркеров нами был проведен регрессионный анализ Кокса (таблица 25).

Таблица 25 – Факторный регрессионный анализ при I стадии НМРЛ

Показатель	Факторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p
Уровень экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$)	5,723	1,751-18,697	0,004
Уровень экспрессии ALDH1 (H-score ≥ 150)	3,355	0,928-12,128	0,06

Регрессионный анализ Кокса показал, что высокий уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания у больных, оперированных по поводу I стадии НМРЛ (ОР=5,723; $p < 0,05$; 95% ДИ 1,751-18,697). Высокий уровень экспрессии ALDH1 по результатам нашего исследования также являлся неблагоприятным прогностическим фактором у данной категории больных, однако ввиду малого количества наблюдений статистической значимости получено не было (ОР=3,355; $p = 0,06$; 95% ДИ 0,928-12,128).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс, достигнутый за последние годы в лечении больных НМРЛ, отдаленные результаты хирургического лечения пациентов зачастую остаются неудовлетворительными (Siegel R.L. et al., 2021). На сегодняшний день основным фактором прогноза больных НМРЛ является стадия опухоли, основанная на классификации TNM (Ettinger D.S. et al., 2021). Однако отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с одной и той же стадией рака могут сильно отличаться. Так, по данным литературы, 5-летняя выживаемость больных при I стадии варьирует от 68% до 92%, а при II - от 40% до 60%, что, вероятно, связано с другими факторами прогноза, отражающими биологическую агрессивность опухоли и особенности противоопухолевого иммунитета (McDonald F. et al., 2017; Goldstraw P. et al., 2016). Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с IIIA(N2) стадией также варьируют, что обусловлено различными факторами, в том числе полиморфизмом N2 стадии и корректностью выбранной тактики лечения, которая до сих пор вызывает жаркие дискуссии в литературе (Shien K. et al., 2016; Yun J.K. et al., 2019; Zhao Y. et al., 2019).

В настоящем исследовании проанализирована выживаемость пациентов с НМРЛ после хирургического лечения в зависимости от потенциальных факторов прогноза и особенностей лимфогенного метастазирования опухоли. Научная новизна и практическая значимость данного исследования заключается не только во всесторонней и комплексной оценке различных клинических, рентгенологических, лабораторных и морфологических критериев, но и в том, что впервые в отечественной литературе на небольшой группе больных раннее прогрессирование рака легкого после радикальных операций объяснено с точки зрения особенностей взаимодействия опухоли и иммунной системы, а также с учетом концепции опухолевых стволовых клеток.

В первой части диссертационного исследования продемонстрированы отдаленные результаты лечения больных НМРЛ в

зависимости от общеклинических факторов и особенностей лимфогенного метастазирования опухоли. При этом, максимальный срок наблюдения пациентов составил 177 месяцев.

Согласно данным литературы, рак легкого чаще выявляется у мужчин старшей возрастной группы (Siegel R.L. et al., 2021). По мнению многих авторов, возраст больного старше 70 лет характеризуется снижением показателя 5-летней выживаемости и увеличением количества интра- и послеоперационных осложнений из-за выраженного коморбидного фона (Radzikowska E. et al., 2001; Wang C.Y. et al., 2007; Nguen N.P. et al., 2016). Большинство пациентов, включенных в наше исследование, были мужчинами, а факторный анализ полученных данных выявил, что возраст больного старше 70 лет являлся также достоверным неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания ($p < 0,05$). Полученная нами 5-летняя выживаемость при I, II и III стадиях НМРЛ несколько ниже данных, приведенных в зарубежной литературе, и составляет 58%, 39% и 17%, что, наиболее вероятно, следует интерпретировать с учетом показателей естественного движения населения. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики, средняя продолжительность жизни мужчин в Российской Федерации в период исследования с 2003 года по 2017 год составляла 63 года, в то время как странах Европы, Азии и США была практически на 20 лет больше.

По результатам нашего исследования подтверждена зависимость отдаленных результатов хирургического лечения от критерия N. Многими авторами отмечена его важнейшая роль в определении прогноза пациентов с НМРЛ (Postmus P.E. et al., 2017; Ettinger D.S. et al., 2021). Согласно данным литературы, точное и детальное определение степени лимфогенного метастазирования опухоли является ключевым моментом в принятии решения о возможности выполнения хирургического этапа лечения у больных НМРЛ (Shien K. Et al., 2016; Sanchez-Lorente D. et al., 2018; Zhao Y. et al., 2019). Именно поэтому, по мнению ряда авторов, существующая

классификация TNM требует детализации критерия N (Rush V.W. et al., 2007; De leyn P. et al., 2014). В первую очередь, это касается N2 стадии, которая отличается выраженным полиморфизмом в отношении метастатического поражения ЛУ средостения, а 5-летняя выживаемость данной группы больных находится в диапазоне от 5% до 50 (Rush V.W. et al., 2007; Zhao Y. et al., 2019).

Нами были изучены отдаленные результаты хирургического лечения больных ША(N2) НМРЛ в зависимости от клинической N стадии заболевания, одиночного или множественного метастатического поражения зон лимфатических узлов, наличия метастазов в бифуркационных и не доля-специфичных лимфоузлах. В ходе исследования было выявлено, что метастатическое поражение двух и более зон ЛУ, наличие метастазов в бифуркационных лимфатических узлах достоверно ухудшали отдаленные результаты хирургического лечения больных ША(N2) НМРЛ. Полученные результаты соотносятся с данными литературы. Так, по результатам исследования S. Zhang и соавторов, наличие метастазов в двух и более группах лимфатических узлов средостения ухудшает отдаленные результаты лечения больных и является неблагоприятным прогностическим фактором (OR=1,986; ДИ:1,482-2,659; $p<0,05$) (Zhang S. et al., 2019). По данным J.K. Yun et al., общая 5-летняя выживаемость больных при поражении одной зоны лимфоузлов средостения составила 38-50% против 27% при множественном метастатическом поражении (Yun J.K. et al., 2019). По мнению многих авторов, наличие метастазов в бифуркационных лимфатических узлах также является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания у больных ША(N2) стадией НМРЛ (Eckardt J. et al., 2017; Clément-Duchêne C. et al., 2018; Yun J.K. et al., 2019). Также в исследовании Y.Sun и соавторов отмечено, что наличие метастазов в не доля-специфичных лимфоузлах средостения значительно ухудшает отдаленные результаты хирургического лечения больных ША(N2) стадией НМРЛ и является независимым неблагоприятным прогностическим фактором (OR=1,381; ДИ:1,028-1,6854;

$p < 0,05$) (Sun Y. et al., 2014). В нашей работе отмечена аналогичная тенденция, при этом 5-летняя онкоспецифическая выживаемость при наличии метастазов в неДСЛУ составила 20% против 44% в группе больных без метастатического поражения не ДСЛУ ($p > 0,05$).

По результатам многофакторного анализа нами было выявлено, что клиническая N2 стадия, установленная по данным предоперационного стадирования, имеет роль независимого неблагоприятного прогностического фактора, что также соответствует данным литературы (OR=2,156, ДИ: 0,995-4,672, $p < 0,05$).

Во второй части диссертационного исследования нами рассмотрены прогностические факторы у больных ранними стадиями НМРЛ. На сегодняшний день изучается большое количество гистологических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, имеющих прогностическое значение при НМРЛ. Некоторыми авторами отмечено, что в качестве общедоступных и информативных маркеров могут использоваться показатели системного воспаления, которые определяются в периферической крови на этапе предоперационного обследования (Zhang Q.T. et al., 2016; Mizuguchi S. et al., 2018; Wang Y. et al., 2019). Результаты проведенных исследований при гепатоцеллюлярном раке, опухолях почки и предстательной железы показали, что повышения индекса системного воспаления приводит к снижению уровня 5-летней выживаемости (Кутукова С.И. и др., 2019; Huang L. et al., 2016; Lolli C. et al., 2016; Volti G.L. et al., 2016). Y. Gao и соавторы в своей работе также отметили, что при высоком значении ИСВ при I стадии НМРЛ 5-летняя выживаемость составляет лишь 48,2% против 68,6% при низком значении индекса (Gao Y. et al., 2018). В мета-анализе, проведенном Y.Wang и соавторами в 2019 году, было показано прогностическое значение индекса системного воспаления (OR=1,82; ДИ 95% 1,41-2,35; $p < 0,05$). По результатам нашего исследования ИСВ является независимым фактором прогноза у больных, оперированных по поводу I и II стадий НМРЛ, а 5-летняя выживаемость при его низком и высоком

значениях составила 65% и 45% соответственно (OR=1,735; ДИ95% 1,018-2,956; $p<0,05$). Другим маркером, который отражает уровень системного воспаления и иммунологического ответа у онкологических пациентов, является соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови (Жемчугова О.А. и др., 2020; Mizuguchi S. et al., 2018; Wang Y. et al., 2019). По данным S. Mizuguchi и соавторов, высокий НЛИ сопровождался ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения больных, а 5-летняя выживаемость при I стадии НМРЛ составила 58% против 77% при низком значении НЛИ (Mizuguchi S. et al., 2018). Нами были получены схожие статистически значимые различия при анализе выживаемости, а также определена прогностическая ценность данного индекса на этапе предоперационного обследования (OR=1,626; ДИ95% 0,994-2,659; $p<0,05$). По мнению некоторых авторов соотношение тромбоцитов к лимфоцитам имеет прогностическую роль при НМРЛ, однако по данным нашего исследования значимых различий в выживаемости получено не было (Zhang H. et al., 2016).

Многими исследователями отмечено, что степень накопления РФП в опухоли при ПЭТ/КТ является биологическим маркером агрессивности рака, отражая его метаболическую активность (Al-Sarraf et al., 2008; Anwar H. et al., 2018). SUVmax является наиболее часто используемым показателем для оценки накопления 18-ФДГ в тканях, а его потенциальная прогностическая роль исследуется многими авторами (Nair V.S. et al., 2009; Anwar H. et al., 2018). Так, по данным исследований N.Al-Sarraf и соавторов (2008), SUVmax>15 сопровождается снижением показателя 5-летней выживаемости у больных НМРЛ и является неблагоприятным прогностическим фактором. H. Anwar et al. отметили, что SUVmax>6 по данным ПЭТ/КТ у пациентов с I стадией НМРЛ, перенесших радикальное хирургическое лечение, также является независимым неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания (Anwar H. et al., 2018). По данным нашего исследования определено пороговое значение SUVmax также равное 6. При этом,

онкоспецифическая выживаемость оказалась выше у больных при $SUV < 6$ и составила 85% против 69% у больных при $SUV \geq 6$. Кроме того, в ходе регрессионного анализа подтверждена прогностическая роль ПЭТ/КТ у больных ранними стадиями НМРЛ: высокий уровень SUV первичной опухоли в легком является статистически значимым неблагоприятным прогностическим фактором (ОР 1,909; ДИ95% 1,907-3,321; $p < 0,05$).

Для оперированных больных I-II стадиями НМРЛ важнейшим аспектом являются не только данные предоперационного стадирования, но и результаты интраоперационной оценки лимфоузлов средостения, на основании которых устанавливается окончательная N стадия, определяющая прогноз больных и необходимость адъювантного лечения. Именно поэтому принципиальным вопросом для больных с N0-1 является то насколько надежно и аргументировано установлена окончательная N стадия, достаточно ли полным было пред- и интраоперационное стадирование для исключения N2-N3 (Скорород А.А. и др., 2019). В этой связи интересными представляются данные, свидетельствующие о том, что выживаемость больных при pN0-1 стадии с наибольшим количеством исследованных групп ЛУ средостения (6 и более) значительно превосходит отдаленные результаты пациентов, у которых исследовалось менее трех групп лимфоузлов средостения. Более того, было выявлено, что исследование менее 6 групп ЛУ является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания.

Перечисленные выше факторы прогноза НМРЛ основаны на известных методах обследования пациентов, что позволяет сравнительно легко имплементировать их в повседневную клиническую практику. Вместе с тем, следует признать, что такие критерии, как SUV опухоли при ПЭТ и гематологические индексы системного воспаления вторичны по отношению к истинной причине неблагоприятного прогноза после радикальной операции. В качестве непосредственного объяснения агрессивного поведения опухоли могут рассматриваться особенности взаимодействия опухоли и иммунной системы, а также количество и свойства опухолевых стволовых

клеток. Именно эти причины раннего прогрессирования опухоли у пациентов с НМРЛ I-II стадии были изучены нами в третьей части диссертационного исследования на небольшой группе пациентов путем определения экспрессии PDL-1, CD-8, CD-44 и ALDH1.

PDL-1 - трансмембранный белок, экспрессируемый на мембранах опухолевых клеток, играет важную роль в уклонении опухоли от иммунного надзора посредством связывания с рецептором PD-1 на мембранах иммунных клеток, что в свою очередь блокирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцирует апоптоз CD8-положительных Т-лимфоцитов, направленных против опухолевых клеток, уменьшает пролиферацию антиген-специфических CD8 положительных Т-клеток (Meng X. et al., 2019). В нашем исследовании при раннем прогрессировании НМРЛ у больных I стадией наблюдался более высокий уровень экспрессии PD-L1 в сравнении с пациентами с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом. У. Не и соавторы в своей работе отметили, что высокий уровень экспрессии PD-L1 как на ранних стадиях НМРЛ, так и при местнораспространенной форме опухоли ассоциирован с ранним рецидивом заболевания после перенесенного хирургического лечения (He Y. et al., 2017). По данным исследований S.Cui низкий уровень экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками коррелирует с лучшими отдаленными результатами хирургического лечения (Cui S. et al., 2017). По результатам нашего исследования 2-х и 5-летняя выживаемость пациентов с высокой экспрессией PD-L1 составили лишь 61% и 26% против 88% и 73% при низком уровне экспрессии данного белка ($p < 0,05$). Кроме того, регрессионный анализ Кокса показал, что высокий уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания у больных, оперированных по поводу I стадии НМРЛ (OR=5,723; $p < 0,05$; 95% ДИ 1,751-18,697). Сопоставив данные литературы с полученными нами результатами, можно утверждать, что высокая экспрессия PDL-1 ассоциирована с ранним прогрессированием НМРЛ I стадии (He Y. et al., 2017; Jin Y. et al., 2019).

Важнейшим критерием активности и эффективности противоопухолевого иммунитета является количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Популяция этих лимфоцитов почти полностью представлена цитотоксическими CD8 положительными Т-клетками (Ruffini E. et al., 2009). По данным нашего исследования практически у всех больных из группы с ранним прогрессированием заболевания (n=12) наблюдался низкий процент окрашивания опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток (CD8<30%). Полученные результаты позволяют предположить, что недостаточное количество опухоль-инфильтрирующих CD8 лимфоцитов является одной из причин раннего прогрессирования опухоли после радикальной операции. Наше предположение подтверждается данными литературы: так, по мнению ряда авторов, высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов ассоциирован с высокой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования (Donnem T. et al., 2015; Shixin L. et al., 2015).

Весьма интересной представляется выявленная нами значимая корреляционная связь между процентом окрашенных клеток опухоли PD-L1 и процентом окрашенных CD8-положительных иммунных клеток ($r=0,6$; $p<0,05$). Данная взаимосвязь закономерна и объясняется тем, что молекулы PDL-1 на поверхности опухолевых клеток взаимодействуют с PD-1 рецепторами CD-8 лимфоцитов, запуская их апоптоз, поэтому высокая экспрессия PDL-1 клетками рака приводит к низкому уровню опухоль-инфильтрирующих CD-8 лимфоцитов (Donnem T. et al., 2015; Cui S. et al., 2017).

Согласно теории раковых стволовых клеток, некоторые линии опухолевых клеток, являются клоногенными и способствуют росту злокачественной опухоли. Стволовые клетки опухоли экспрессируют специфические молекулы, так называемые «маркеры стволовых клеток» (Prochazka L. et al., 2014; Park E. et al., 2016; Hu B. et al., 2018). Считается, что опухоли, богатые раковыми стволовыми клетками, более агрессивные (Pine

S.R. et al., 2008). Нами было выявлено, что при раннем прогрессировании НМРЛ у больных I стадией наблюдалось высокое значение ALDH1 (H-score \geq 150) в сравнении с пациентами с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом. Кроме того, у больных с ранним прогрессированием опухоли и у пациентов с длительным безрецидивным периодом при I стадии НМРЛ отмечена статистически значимая взаимосвязь между значениями ALDH1 и CD44. По данным нашего исследования высокая экспрессия ALDH1 также сопровождалась ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения у больных I стадией НМРЛ, а отметка 5-летней выживаемости при H-score \geq 150 не была достигнута ни одним пациентом. Регрессионный анализ Кокса показал, что высокий уровень экспрессии ALDH1 являлся неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ранними стадиями НМРЛ, однако ввиду малого количества наблюдений статистической значимости получено не было (OR=3,355; p=0,06; 95% ДИ 0,928-12,128). Неблагоприятное влияние экспрессии маркеров стволовых клеток на прогноз пациентов с НМРЛ отмечено и в литературе, хотя публикации на эту тему пока немногочисленны. Так, по данным W. Huo и соавторов, высокая экспрессия ALDH1 коррелирует с более частым лимфогенным метастазированием опухоли и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости (Huo W. et al., 2015). Z. Luo et al. указывают на то, что экспрессия CD44 является прогностическим фактором для НМРЛ и ассоциирована с дифференцировкой опухоли, лимфогенным метастазированием и низкими показателями выживаемости (Luo Z. et al., 2014).

Таким образом, в проведенном ретроспективном исследовании продемонстрированы возможные факторы прогноза течения I-III стадий немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения. Отдаленные результаты лечения больных и возможность оперативного вмешательства во многом определяются корректностью определения степени лимфогенного метастазирования опухоли, а результаты хирургического лечения во многом

определяются прогностической гетерогенностью N2 стадии. При этом, наличие метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, метастатическое поражение двух и более зон лимфатических узлов, а также N2 стадия, установленная на предоперационном этапе, являются неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с ША(N2) стадией НМРЛ. На ранних стадиях заболевания возраст больного старше 70 лет, высокое значение SUV (≥ 6) первичной опухоли при ПЭТ/КТ, высокое значение индекса системного воспаления и нейтрофильно-лейкоцитарного индекса являются неблагоприятными факторами в отношении прогноза НМРЛ. Выявленные нами особенности экспрессии PD-L1, CD8, ALDH1 и CD44 позволяют предположить, что в основе раннего прогрессирования опухоли могут лежать особенности противоопухолевого иммунитета и маркерного профиля опухолевых стволовых клеток.

ВЫВОДЫ

1. Критерий N является ведущим прогностическим фактором пятилетней выживаемости больных, оперированных по поводу I-IIIА стадий НМРЛ. При этом, установленная клиническая N2 стадия на предоперационном этапе, наличие метастазов в бифуркационных лимфоузлах, а также метастатическое поражение двух и более зон лимфоузлов средостения значимо ухудшают прогноз пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу IIIА (N2) стадии НМРЛ.
2. Высокое накопление радиофармпрепарата (18-ФДГ) в проекции опухоли при ПЭТ/КТ ($SUV \geq 6$), возраст пациента старше 70 лет, высокое значение индекса системного воспаления и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса являются факторами неблагоприятного прогноза у больных немелкоклеточным раком легкого I-II стадии.
3. Высокий уровень экспрессии PD-L1 является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания после хирургического лечения у больных I стадией НМРЛ.
4. Возможными причинами раннего прогрессирования НМРЛ у пациентов, оперированных по поводу I стадии, являются высокая экспрессия PD-L1 и маркера опухолевых стволовых клеток ALDH1, а также низкий уровень инфильтрации опухоли CD8-положительными лимфоцитами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед проведением оперативного лечения всем пациентам целесообразно выполнять комплексное предоперационное N-стадирование с целью выбора оптимальной тактики, а хирургическое вмешательство у больных III(A)N2 стадией НМРЛ следует рассматривать с учетом ее гетерогенности и только в рамках комплексного мультимодального лечения.
2. При выполнении хирургического этапа лечения НМРЛ всем пациентам необходимо выполнять систематическую лимфодиссекцию, что позволяет более достоверно устанавливать окончательную N-стадию, оценивать прогноз больных и своевременно определять показания к послеоперационной противоопухолевой терапии.
3. Всем больным НМРЛ на предоперационном этапе обследования рекомендуется выполнять ПЭТ/КТ с определением уровня SUV первичной опухоли в легком и рассчитывать показатели клинических маркеров воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, индекс системного воспаления).
4. Определение высоких уровней экспрессии PD-L1, ALDH1 и CD44 клетками опухоли, а также низкого уровня инфильтрации опухоли CD8-положительными лимфоцитами могут быть использованы в качестве критериев биологической агрессивности опухоли у больных на ранних стадиях НМРЛ и рассмотрены как показание к проведению адьювантного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном диссертационном исследовании впервые продемонстрирована значимость таких факторов, как уровень накопления SUV первичной опухоли в легком при ПЭТ/КТ и маркеров системного воспаления (индекс системного воспаления и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) для оценки прогноза пациентов, оперированных по поводу ранних стадий НМРЛ. Вместе с тем, обоснована возможность хирургического лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком лёгкого с учетом гетерогенности N2 стадии.

Наиболее интересной представляется сформулированная оригинальная концепция, объясняющая раннее прогрессирование рака легкого после радикальных операций у больных I стадией НМРЛ, в основе которой лежат фундаментальные иммунологические и биологические характеристики опухоли. Именно это направление работы представляется наиболее перспективным, так как более углубленный анализ биологических особенностей опухолевого роста и эффективности иммунного ответа больных НМРЛ позволит точнее определять прогноз пациентов, своевременно выбирать оптимальную тактику лечения, в том числе, устанавливать показания к хирургическому лечению, а также к адъювантной терапии.

Внедрение в широкую клиническую практику изученных в диссертационном исследовании критериев, а также поиск новых иммуногистохимических и молекулярно-биологических факторов прогноза позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с НМРЛ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПК – антиген-презентирующая клетка
- ДСЛУ – доля-специфичный лимфатический узел
- ДСЛ – доля-специфичная лимфодиссекция
- ВАМЛА – видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия
- НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого
- ИЛ – интерлейкин
- ИСВ – индекс системного воспаления
- ИФН – интерферон
- ЛУ – лимфатический узел
- ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9
- НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
- ПЭТ/КТ – при позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией
- СЛ – систематическая лимфодиссекция
- ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ЦОК – циркулирующая опухолевая клетка
- TIL-клетки – tumor-infiltrating lymphocytes
- ALDH1 – aldehyde dehydrogenase 1
- ESMO – European Society for Medical Oncology
- ESTS – European Society of Thoracic Surgeons
- IASLC – The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC
- MHC – major histocompatibility complex
- PAR1 – protease-activated receptors 1
- PD-1 – programmed cell death-1
- PD-L1 – programmed cell death ligand-1
- ROS – reactive oxygen species
- SUV – standard uptake value

TLC4 – toll-like receptor 4

TPS – tumor proportion score

VEGF – vascular endothelial growth factor

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганцев Ш.Х. Рак легкого / Ш. Х. Ганцев, В. М. Моисеенко, А. И. Арсеньев [и др.] // – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 223 с. – ISBN 9785970441794.
2. Жемчугова, О.А. Прогностическая роль индексов системного воспаления у больных, оперированных по поводу I-II стадий НМРЛ/ О. А. Жемчугова, И.Ю. Земцова // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 26 сентября 2020 года. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа», 2020. – С. 317-318.
3. Имянитов, Е. Н. Биология опухолевого процесса / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 307-315.
4. Имянитов, Е. Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях лёгкого / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 93-105.
5. Колбанов, К.И. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого / К.И. Колбанов, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2014. – №1. – С.16-23.
6. Колбанов, К.И. Хирургическое лечение больных периферическим немелкоклеточным раком легкого I стадии: результаты, прогноз, перспективы / К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, О. В. Пикин [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5. – № 5. – С. 4-10.
7. Кутукова, С.И. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей / Н.М. Беляк, Г.А. Раскин, Г.М. Манихас [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019.

- №1. – С. 29-37.
8. Лактионов, К. К. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого / К. К. Лактионов, К. А. Саранцева, В. В. Бредер [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 3(19). – С. 18-26. – DOI 10.18027/2224-5057-2016-3-18-26.
 9. Лактионов, К. К. Современный взгляд на механизмы регуляции противоопухолевого иммунитета / К. К. Лактионов, В. В. Бредер, Л. В. Лактионова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2017. – Т. 28. – № 3-4. – С. 3-9.
 10. Мещерякова, Н.А. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого / Н. А. Мещерякова, М. Б. Долгушин, М. М. Давыдов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21. – № 3. – С. 160-164.
 11. Петров, А. С. Сравнительная характеристика различных методов оценки лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого и их роль в оптимизации тактики лечения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: защищена. – Санкт-Петербург, 2011. – 21с.
 12. Петров, А.С. Случай успешного лечения плоскоклеточного рака правого легкого IIIA стадии (иммунотерапия + хирургическое лечение), с последующей расширенной видеоторакоскопической сегментэктомией S6 по поводу метастатического рака левого легкого IA стадии / А. С. Петров, М. А. Атюков, О. А. Жемчугова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – № 3. – С. 291-295.
 13. Рябов, А.Б. Безопасность и эффективность торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого I стадии / А. Б. Рябов, О. В. Пикин, В. А. Багров [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 24-33.
 14. Скороход, А.А. Возможности инвазивных методов в оценке N-стадии немелкоклеточного рака легкого / А. А. Скороход, А. Р. Козак, А. О.

- Нефедов, П. К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2019. – № 1. – С. 52-58.
15. Титов, К.С. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии / К.С. Титов, А.П. Оганесян, Д.Л. Ротин, Д.А. Рябчиков, Н.В. Лепкова // Злокачественные опухоли. 2016;(2):2227.
16. Яблонский, П.К. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при PN0-n1 / П. К. Яблонский, А. С. Петров, И. Ю. Земцова, М. А. Атюков // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 1. – С. 99-103.
17. Яблонский, П. К. Видеомедиастиноскопия и другие методы N-стадирования в хирургии рака легкого / П. К. Яблонский, А. С. Петров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с. – ISBN 9785423501853.
18. Яблонский, П.К. Эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике рака легкого при вычислении стандартизированного показателя захвата и критерия очаг/легкое / П.К. Яблонский, М.С. Глостанова, А.О. Аветисян // Вестник Санкт-Петербургского университета, 2012. – Сер. 11, N. 1. – С.157–165.
19. Abourbih, S. Aldehyde dehydrogenase 1 expression in primary and metastatic renal cell carcinoma: an immunohistochemistry study / S. Abourbih, S. Sircar, S. Tanguay [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2013. – Vol.11. – P. 1-9.
20. Abughararah, T.Z. Lobe-specific lymph node dissection in stage IA non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study // The European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2020. – Vol.1. – P. 1–8.
21. Adachi, H. Lobe-specific lymph node dissection as a standard procedure in surgery for non-small cell lung cancer: a propensity score matching study / H. Adachi, K. Sakamaki, T. Nishii [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. – 2017. – Vol.12, №6. – P. 85-93.

22. Agarwal, M. Revisiting the prognostic value of preoperative 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC) / M. Agarwal, G. Brahmanday, S.K. Bajaj [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 691–698.
23. Aitokallio-Tallberg, A. Prostacyclin and thromboxane in breast cancer: relationship between steroid receptor status and medroxyprogesterone acetate / A. Aitokallio-Tallberg, J. Kärkkäinen, P. Pantzar [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1985. – Vol. 51, №5. – P.671-674
24. Al-Sarraf, N. Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases / N. Al-Sarraf, K. Gately [et al.] // *European Journal Cardio-thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 892-897.
25. Anwar, H. The value of different 18 F-FDG PET/CT baseline parameters in risk stratification of stage I surgical NSCLC patients / H. Anwar, T.J. Vogl, M.A. Abougabal M.A. [et al.] // *Annual of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 32. № 10. – P. 687-694.
26. Asamura, H. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis/ H. Asamura, H. Nakayama, H. Kondo [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1999. – Vol.117, №6. – P. 1102-1111.
27. Asamura, H. Lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th Edition of the TNM classification for lung cancer / H. Asamura, K. Chansky, J. Crowley [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2015. – Vol.10, №12. – P.675-684.
28. Atzpodien, J. Peripheral blood neutrophils as independent immunologic predictor of response and long-term survival upon immunotherapy in

- metastatic renal-cell carcinoma / J. Atzpodien, M. Reitz // *Cancer Biother Radiopharm.* – 2008. – Vol.23, №1. – P.129-134.
29. Baba, T. Survival impact of node zone classification in resected pathological N2 non-small cell lung cancer / T. Baba, Uramoto H. [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol.14, №6. – P. 760-764.
30. Beck, B. Unravelling cancer stem cell potential / B. Beck, C. Blanpain // *Nature Reviews Cancer.* – 2013. – Vol. 13, №10. – P. 727-738.
31. Bellocq, A. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome / A. Bellocq, M. Antoine, A. Flahault [et al.] // *American Journal of Pathology.* – 1998. – Vol. 152, №1. – P. 83-92.
32. Bhat, P. Interferon- γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity / P. Bhat, G. Leggatt, N. Waterhouse [et al.] // *Cell Death Disease.* – 2017. – Vol.8, №6. – e2836.
33. Borregaard, N. Neutrophils, from marrow to microbes // *Immunity.* – 2010. – Vol.33, №5. – P. 657-670.
34. Briedly, J.D. TNM classification of malignant tumours [электронный ресурс] : [сайт]. [2017]. URL: <https://www.legeforeningen.no/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>. [10.12.2020].
35. Burnett, F.M. The concept of immunological surveillance // *ProgExp Tumor Res.* – 1970. – Vol.13. – P.1-27.
36. Caruso, R.A. Prognostic value of intratumoral neutrophils in advanced gastric carcinoma in a high-risk area in northern Italy / R.A. Caruso, R. Bellocco, M. Pagano [et al.] // *Modern Pathology.* – 2002. – Vol. 15, №8. – P.831-837.
37. Chen, D. Regenerative repair after endoluminal injury in mice with specific antagonism of protease activated receptors on CD34+ vascular progenitors / D. Chen, J.M. Abrahams, L.M. Smith [et al.]. // *Blood.* – 2008. – Vol.111, №8. – P.4155-4164.

38. Chen, Y. Prognostic significance of combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing surgery with stage IB non-small-cell lung cancer / Y. Chen, W. Wang, X. Zhang [et al.] // *Cancer Management and research*. – 2018. – Vol.8, №10. – P.5411-5422.
39. Chiappetta, M. Mediastinal up-staging during surgery in non-small-cell lung cancer: which mediastinal lymph node metastasis patterns better predict the outcome? A Multicenter Analysis / M. Chiappetta, G. Leuzzi, I. Sperduti [et al.] // *Clinical Lung Cancer*. – 2020. – Vol. 21, №5. – P. 464-471.
40. Citak, N. The prognostic significance of metastasis to lymph nodes in aortopulmonary zone (stations 5 and 6) in completely resected left upper lobe tumors / N. Citak, A. Sayar A., M. Metin [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 63, №7. – P. 568-576.
41. Clarke, M.F. Cancer stem cells - perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells / M.F. Clarke, J.E. Dick, P.B. Dirks // *Cancer Research*. – 2006. – Vol.66. – P.9339– 9344.
42. Clément-Duchêne, C. Survival impact of stations of pathological lymph nodes in N2 non-small cell lung cancer in a French Hospital / C. Clément-Duchêne, A. Luc, J. M. Casse [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25, №5. – P. 1262-1268.
43. Coley, W.B. Contribution to the knowledge of sarcoma // *Annals of Surgery*. – 1891. – Vol. 13, № 3. – P. 199–220.
44. Cooper, W.A. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma // *Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 89. – P.181-188
45. Cui, S. Programmed cell death ligand 1 protein levels predicted survival of non-small cell lung cancer / S. Cui, X. Su, L. Dong [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 8, № 19. – P. 4075–4082.

46. D'Arcangelo, M. Programmed death ligand 1 expression in early stage, resectable non-small cell lung cancer / M. D'Arcangelo, A. D'Incecco, C. Ligorio [et al.] // *Oncotarget*. – 2019. – Vol. 10, № 5. P. 561–572.
47. Darling, G.E. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial / G.E. Darling, M.S. Allen, P.A. Decker [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 141, № 3. – P. 662–670.
48. Darling, G.E. Lymph node assessment in early stage non-small cell lung cancer lymph node dissection or sampling? // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 68, № 7. – P. 716–724.
49. Deng, H.Y. Can lobe-specific lymph node dissection be an alternative to systematic lymph node dissection in treating early-stage non-small cell lung cancer: A comprehensive systematic review and meta-analysis? / H.Y. Deng, C.L. Qin, G. Li [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 2857–2865.
50. Deng, H.Y. Lobe-specific lymph node dissection for clinical early-stage (cIA) peripheral non-small cell lung cancer patients: What and How? / H.Y. Deng, J. Zhou, R.L. Wang. [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 472–480.
51. Denoix, P.F. Présentation d'une nomenclature classification des cancers basee sur un atlas. // *Acta Unio Int. Contra Cancrum*. – 1953. – Vol. 9, № 4. – P. 769–771.
52. Domachevsky, L. Survival Prognostic value of morphological and metabolic variables in patients with Stage I and II non-small cell lung cancer / L. Domachevsky, D. Groshar, R. Galili [et al.] // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 3361–3367.
53. Donnem, T. Biology of human tumors stromal CD8⁺ T-cell density a promising supplement to TNM staging in non-small cell lung cancer / T.

- Donnem, S.M. Hald, E.E. Paulsen [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21, № 11.
54. Dunn, G.P. The three es of cancer immunoediting / G.P. Dunn, L.J. Old., R.D. Schreiber // *Annual Review of Immunology*. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 329–360.
55. Dziedzic, D.A. The influence of the number of lymph nodes removed on the accuracy of a newly proposed N descriptor classification in patients with surgically-treated lung cancer / D.A. Dziedzic, M.M. Cackowski, M. Zbytniewski [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 37.
56. Eckardt, J. Subcarinal lymph nodes should be dissected in all lobectomies for non-small cell lung cancer—regardless of primary tumor location / J. Eckardt, E. Jakobsen, P.B. Licht // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 103, № 4. – P. 1121–1125.
57. Ettinger, D.S. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021 / D.S. Ettinger, D.E. Wood, D.L. Aisner [et al.] // *J. Natl. Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 254–266.
58. Fang, L. Is lobe specific lymph node dissection adequate for cN0-1 non-small cell lung cancer? / L. Fang, J. Xu, B. Ye [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 1–7.
59. Fernandes, A.T. The impact of extent and location of mediastinal lymph node involvement on survival in stage III non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy / A.T. Fernandes, N. Mitra, E. Xanthopoulos [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology*. – 2012. – Vol. 83, № 1. – P. 340–347.
60. Fiorelli, A. Incidence, risk factors, and analysis of survival of unexpected N2 disease in stage I non-small cell lung cancer / A. Fiorelli, D. Sagan, L. Mackiewicz [et al.] // *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 63, № 7. – P. 558–567.

61. Fischer, B. Preoperative staging of lung cancer with combined PET–CT / B. Fischer, U. Lassen, J. Mortensen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 1. – P. 32–40.
62. Gao, Y. Preoperative increased systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in patients with operable non-small cell lung cancer / Y. Gao, H. Zhang, Y. Li [et al.] // *Clinical Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 484. – P. 272–277.
63. Geng, Y. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis / Y. Geng, Y. Shao, D. Zhu [et al.] // *International Journal of Scientific Report*. – 2016. – Vol. 6.
64. Goldstraw, P. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer / P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 39–51.
65. Gregory, A.D. Tumor-associated neutrophils: New targets for cancer therapy / A.D. Gregory, A.M. Houghton // *Cancer Research*. – 2011. – Vol. 71, № 7. – P. 2411–2416.
66. Guo, D. Distribution and prognosis of mediastinal lymph node metastases of nonsmall cell lung cancer / D. Guo, Y. Ni, X. Lv [et al.] // *Journal of Cancer Research and Therapy*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. C120–C125.
67. Guo, W. Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer / W. Guo, S. Cai, F. Zhang [et al.] // *Thorac cancer*. – 2019. – Vol. 10. – P. 761–768.
68. Guthrie, G.J.K. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer / G.J.K. Guthrie, K.A. Charles, C.S. Roxburgh [et al.] // *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. – 2013. – Vol. 88, № 1. – P. 218–230.

- 69.Hamid, U.I. Role of preoperative blood markers as prognostic factors for lung cancer surgery / U.I. Hamid, R. Al-Saudi, I. Paul // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2019. – Vol. 27, № 4. – P. 288–293.
- 70.Han, H. Selective versus systematic lymph node dissection (other than sampling) for clinical N2-negative non-small cell lung cancer: A meta-analysis of observational studies / H. Han, Y. Zhao, H. Chen // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 3428–3435.
- 71.Harmon, S. Quantitative FDG PET / CT may help risk-stratify early-stage non-small cell lung cancer patients at risk for recurrence following anatomic resection / S. Harmon, C.W. Seder, S. Chen // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P.1106–1116.
72. He, Y. LAG-3 Protein Expression in Non–Small Cell Lung Cancer and Its Relationship with PD-1/PD-L1 and Tumor-Infiltrating Lymphocytes / Y. He, H. Yu, L. Rozeboom [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 814–823.
- 73.Hendry, S. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immuno-oncology biomarkers working group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinoma / S. Hendry, R. Salgado, T. Gevaert [et al.] // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 311–335.
- 74.Heng, W. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting / W. Heng, R. Gosens, F.A.E. Kruyt // Elsevier Inc. – 2019. – P. 121–133 c.
- 75.Hishida, T. Lobe-Specific nodal dissection for clinical stage I and II NSCLC: Japanese Multi-Institutional retrospective study using a propensity score analysis / T. Hishida, E. Miyaoka, K. Yokoi [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. 1529–1537.
- 76.Hofmann, H.S. Multimodality therapy in subclassified stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients according to the Robinson classification:

- Heterogeneity and management / H.S. Hofmann, J. Braess, S. Leipelt [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 3585–3594.
77. Hong, X. Systemic Immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer / X. Hong, B. Cui, M. Wang [et al.] // *Tohoku J. Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 236, № 4. – P. 297–304.
78. Horne, Z.D. и др. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer / Z.D. Horne, R. Jack, Z.T. Gray [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 171, № 1. – P. 1–5.
79. Horne, Z.D. Pretreatment SUV max predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy / Z.D. Horne, D.A. Clump, J.A. Vargo // *Radiation Oncology*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1–6.
80. Hu, B. Systemic Immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / B. Hu, X.R. Yang, Y. Xu [et al.] // *Clinical Cancer research*. – 2014. – Vol. 20, № 23. – P. 6212–6222.
81. Hu, B. CD44 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer / B. Hu, Y. Ma, Y. Yang [et al.] // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 5627–5633.
82. Huang, L. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection / L. Huang, S. Liu, Y. Lei [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 28. – P. 44185–44193.
83. Huo, W. Prognostic value of ALDH1 expression in lung cancer: a meta-analysis / W. Huo, M. Du, X. Pan [et al.] // *International Journal of Clinical Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, №2. – P.2045-2051.
84. Incorvaia, L. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a predictive biomarker for pembrolizumab therapy in patients with advanced non-small-

- cell lung cancer (NSCLC) / L. Incorvaia, D. Fanale, G. Badalamenti [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2019. – Vol. 36, № 10. – P. 2600–2617.
85. Ishihara, Y. Contribution of cytokines on the suppression of lung metastasis / Y. Ishihara, H. Lijima, K. Matsunaga // *Biotherapy*. – 1998. – Vol. 11, № 4. – P. 267–275.
86. Jeong, H.J. Determination of the prognostic value of [F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer / H.J. Jeong, J.J. Min, J.M. Park [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 2002. – Vol. 23, № 9. – P. 865–870.
87. Jin, Y. Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort / Y. Jin, X. Shen, Y. Pan [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 4591–4601.
88. Kang, M.H. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer / M.H. Kang, S.I. Go, H.N. Song [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 111, № 3. – P. 452–460.
89. Kao, I.L. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio versus platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor for non-small cell lung cancer / I.L. Kao, L. Cai, S. Chen [et al.] // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P.
90. Kawasaki, K. Prognostic factors for surgically resected N2 non-small cell lung cancer / K. Kawasaki, Y. Sato, Y. Suzuki [et al.] // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 217–222.
91. Keller, S.M. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer / S.M. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 70, № 2. – P. 358–365.
92. Konstantoulaki, M. Protein kinase C modifications of VE-cadherin, p120, and β -catenin contribute to endothelial barrier dysregulation induced by thrombin / M. Konstantoulaki, P. Kouklis, A.B. Malik // *American Journal of*

- Physiology. – 2003. – Vol. 285, №2. – P. 29-2.
93. Lardinois, D. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer / D. Lardinois, De Leyn P., P. Van Schil, R.R. Porta [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 30, №5. – P. 787–792.
94. Lechner, M.G. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells / M.G. Lechner, D.J. Liebertz, A.L. Epstein // *Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 185, № 4. – P. 2273–2284.
95. Lee, B.M. Platelet-to-lymphocyte ratio and use of NSAIDs during the perioperative period as prognostic indicators in patients with NSCLC Undergoing Surgery / B.M. Lee, A. Rodriguez, G. Mena [et al.] // *Cancer Control*. – 2016. – Vol. 23, №3. – P.284-94.
96. Lee, H.E. Prognostic implications of type and density of tumour-infiltrating lymphocytes in gastric cancer / H.E. Lee, S.W. Chae, Y.J. Lee [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 99, № 10. – P. 1704–1711.
97. Leyn, P. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer / P. Leyn, C. Doooms, J. Kuzdzal [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 787–798.
98. Li, X. Aldehyde Dehydrogenase 1A1 Possesses Stem-Like Properties and Predicts Lung Cancer Patient Outcome / X. Li, L.Wan, J. Geng, C.L. Wu // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1235–1245.
99. Liang, R. Incidence and distribution of lobe-specific mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer: data from 4511 resected cases / R. Liang, J. Yang, T.S. Zeng [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25, № 11. – P. 3300–3307.
100. Lin, G. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer / G. Lin, X.

- Fan, W. Zhu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 48. – P. 83986–83994.
101. Little, A.G. Patterns of surgical care of lung cancer patients / A.G. Little, V.W. Rusch, J.A. Bonner [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80, № 6. – P. 2051–2056.
102. Lolli, C. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with abiraterone / C. Lolli, O. Caffo, E. Scarpi [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 7, № 7. – P. 1–7.
103. López-González, A. и др. Aldehyde dehydrogenases in early stage lung cancer: nuclear expression / A. López-González, C. Salas, M. Provencio [et al.] // *Clinical and Translation Oncology*. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 931–934.
104. Luo, Z. Prognostic value of CD44 expression in non-small cell lung cancer: A systematic review / Z. Luo, R.R. Wu, L. Lv [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2014. – Vol. 7, № 7. – P. 3632–3646.
105. Ma, W. Comparison of lobe-specific mediastinal lymphadenectomy versus systematic mediastinal lymphadenectomy for clinical stage T1a N0 M0 non-small cell lung cancer / W. Ma, Z.J. Zhang, Y. Li, G.Y. Ma // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. S102-105.
106. Mandaliya, H. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) / H. Mandaliya, M. Jones, C. Oldmeadow [et al.] // *Translation Lung Cancer Research*. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 886–894.
107. Mantovani, A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini [et al.] // *Nature Reviews in Immunology*. – 2011. – Vol. 11, № 8. – P. 519–531.

108. Martini, N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience // *Chest Surg Clin N Am.* –1995. – Vol. 5, №2. – P. 189-203.
109. Mathew, B. Prognostic value of metabolic parameters measured by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in surgically resected non-small cell lung cancer patients / B.Mathew, N.C. Purandare, A. Puranik [et al.] // *World Journal of Nuclear Medicine.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 8-14.
110. McDonald, F. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer / F. McDonald, De Waele M., L.E. Hendriks [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 889–902.
111. Mcgary, C.T. Highly metastatic 13762NF rat mammary adenocarcinoma cell clones stimulate bone marrow by secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 activity / C.T. Mcgary, M.E. Miele, D.R. Welch // *American Journal of Pathology.* – 1995. – Vol.147, № 6. – P. 1668-1681.
112. Meng, X. Immune Microenvironment differences between squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer and their influence on the prognosis / X. Meng, Y. Gao, L. Yang [et al.] // *Clinical Lung Cancer.* – 2019. – Vol.20, №1. – P. 48-58.
113. Mitsos, S. Is systematic lymph node dissection mandatory or is sampling adequate in patients with stage I non-small-cell lung cancer? / S. Mitsos, N. Panagiotopoulos, D. Patrini [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic. Surgery.* – 2019. – Vol. 28, № 4. – P. 550–554.
114. Mizuguchi, S. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with resected stage 1 non-small cell lung cancer / S. Mizuguchi, N. Izumi, T. Tsukioka [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2018. — Vol.13, № 1. – P. 1–7.

115. Mo, Y. Controversies regarding T status and N status for non-small cell lung cancer / Y. Mo, J. Peng, W. Su [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. — 2015. — Vol. 8, № 7. — P. 11675–11682.
116. Mountain, C.F. Regional lymph node classification for lung cancer staging / C.F. Mountain, C.M. Dresler // *Chest*. — 1997. — Vol. 111, № 6. — P. 1718–1723.
117. Munari, E. PD-L1 Expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: criteria for harmonization between biopsy specimens and whole sections / E. Munari, G. Zamboni, G. Lunardi [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. — 2018. — Vol.5. — P. 1–8.
118. Na, F. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis / F. Na, J. Wang, C. Li [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. — 2014. — Vol. 9, № 6. — P. 834–842.
119. Nair, V.S. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review / V.S. Nair, Y. Krupitskaya, M.K. Gould // *Journal of Thoracic Oncology*. — 2009. — Vol. 4, № 12. — P. 1473–1479.
120. Nelson, D. The "Trojan Horse" Approach to Tumor Immunotherapy: Targeting the Tumor Microenvironment / D. Nelson, S. Fisher, B. Robinson // *Journal of Immunology Research*. — 2014. — Article ID:789069. — 14p.
121. Nguyen, N.P. Is surgery indicated for elderly patients with early stage nonsmall cell lung cancer, in the era of stereotactic body radiotherapy? / N.P. Nguyen, J. Godinez, W. Shen, V. Vinh-Hung // *Med. (United States)*. — 2016. — Vol. 95, № 43. — P. 5212.
122. Nguyen, X.C. High correlations between primary tumours and loco-regional metastatic lymph nodes in non-small-cell lung cancer with respect to glucose transporter type 1-mediated 2-deoxy-2-F18-fluoro-d-glucose uptake / X.C.

- Nguyen, Y. So, J.H. Chung [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 44, № 5. – P. 692–698.
123. Okudela, K. Expression of the potential cancer stem cell markers, CD133, CD44, ALDH1, and β -catenin, in primary lung adenocarcinoma-their prognostic significance / K. Okudela, T. Woo, H. Mitsui [et al.] // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2012. – Vol. 62, № 12 – P. 792–801.
124. Pan, L. Time trend of mediastinal lymph node dissection in stage IA non-small cell lung cancer patient who undergo lobectomy: A retrospective study of surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database / L. Pan, R. Mo, L. Zhu [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol.15, № 1. – P.207.
125. Park, E. Prognostic significance of stem cell-related marker expression and its correlation with histologic subtypes in lung adenocarcinoma / E. Park, S.Y. Park, P.L. Sun [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 27. – P. 42502–42512.
126. Pine, S.R. Lung cancer stem cells / S.R. Pine, B. Marshall, L. Varticovski // *Disease Markers*. – 2008. – Vol. 24, № 4–5. – P. 257–266.
127. Postmus, P.E. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.E. Postmus, K.M. Kerr, M. Oudkerk [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. № 4. – P.1-21.
128. Prenzel, K.L. Skip metastasis in non-small cell lung carcinoma: predictive markers and isolated tumor cells in N1 lymph nodes / K.L. Prenzel, S.E. Baldus, S.P. Mönig [et al.] // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100, № 9. – P. 1909 – 1917.
129. Prochazka, L. Regulation of alternative splicing of CD44 in cancer / L. Prochazka, R. Tesarik, J. Turanek // *Cell Signalling Technology*. – 2014. – Vol. 26, № 10. – P. 2234–2239.

130. Qiang, G. Risk factors for recurrence after complete resection of pathological stage N2 non-small cell lung cancer / G. Qiang, C. Liang C., Q. Yu [et al.] // *Thoracic Cancer*. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 166–171.
131. Radzikowska, E. Lung cancer in patients under 50 years old / E. Radzikowska, K. Roszkowski, P. Głaz // *Lung Cancer*. – 2001. – Vol. 33, № 2–3. – P. 203–211.
132. Ray, M.A. Survival after mediastinal node dissection, systematic sampling, or neither for early stage NSCLC / M.A. Ray, M.P. Smeltzer, N.R. Faris // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. 1670–1681.
133. Ren, H.L. Analysis of the role of PET/CT SUVmax in prognosis and its correlation with clinicopathological characteristics in resectable lung squamous cell carcinoma / H.L. Ren, W. Xu, J. You, X. Song [et al.] // *Chinese Journal of Lung Cancer*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 192–199.
134. Riquet, M. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults - PubMed // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1989. – P. 623–632.
135. Riquet, M. Prognostic classifications of lymph node involvement in lung cancer and current international association for the study of lung cancer descriptive classification in zones / M. Riquet, A. Arame, C. Foucault [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 260–264.
136. Robinson, L.A. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) / L.A. Robinson, J.C. Ruckdeschel, H. J. Wagner [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 3. – P. 243S-265S.
137. Ruffini, E. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms / E. Ruffini, S. Asioli, P.L. Filosso [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 365–372.
138. Rungsakulkij, N. Platelet-to-lymphocyte ratio and large tumor size predict microvascular invasion after resection for hepatocellular carcinoma / N.

- Rungsakulkij, S. Mingphruedhi, W. Suragul [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 19, № 12. – P. 3435–3441.
139. Rusch, V.W. The IASLC lung cancer staging project : A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer / V.W. Rusch, H. Asamura, H. Watanabe [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 568–577.
140. Sadeghi, A. CD44 epithelial isoform inversely associates with invasive characteristics of colorectal cancer / A. Sadeghi, R. Roudi, A.Mirzaei [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2019. – Vol. 4, № 5. – P. 568–577.
141. Sanchez-Lorente, D. N2 disease in non-small-cell lung cancer: Straight to surgery? / D. Sanchez-Lorente, R. Guzman, M. Boada [et al.] // *Future Oncology*. – 2018. – Vol. 14, № 6s. – P. 13–16.
142. Schil, P.E. Van. Is there a role for surgery in stage III A-N2 non-small cell lung cancer? / P.E. Schil, M.D. Waele, J.M. Hendrik [et al.] // *Chinese Journal of Lung Cancer*. – 2008. – Vol. 11, № 5. – P. 615–621.
143. Schil, P.E. Van. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis / P.E. Schil, R. Rami-Porta, H. Asamura // *Annals of Translation Medicine*. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 1-6.
144. Schlesinger, M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2018. Vol.11, №11. – P. 1–15.
145. Schmidt, H. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: A prognostic model / H. Schmidt, L. Bastholt, P. Geertsen [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2005. – Vol. 93, № 3. – P. 273–278.
146. Seyrek, Y. The Significance of skip mediastinal lymph node metastasis in the prognosis of patients with resected non-small-cell lung carcinoma : Is It Really a Better N2 Disease Subtype ? / Y. Seyrek, L. Cansever, H. Akın [et al.] // *Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – P.1-7.

147. Sezen, C.B. Prognostic factors for survival in patients with completely resected pN2 non-small-cell lung cancer / C.B. Sezen, Y. Aksoy, Y. Sonmezoglu [et al.] // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2021. – Vol. 121, № 1. – P. 23–29.
148. Shien, K. Role of surgery in N2 NSCLC / K. Shien, S. Toyooka // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 46, № 12. – P. 1168–1173.
149. Shixin, Lu. Prognostic Significance of Tumor-infiltrating CD8+or CD3+TLymphocytes and Interleukin- 2 Expression in Radically Resected Non- small Cell Lung Cancer / Lu Shixin, Qingxia Fan // *Chinese Medical Journal (Engl)*. – 2015. – Vol. 128, № 1. – P. 105–110.
150. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA A Cancer Journal for Clinicians*. – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 7–30.
151. Silvestri, G.A. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / G.A. Silvestri, A.V. Gonzalez, M.A. Jantz [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, № 5. – P.211-250.
152. Sun, Y. Mediastinal lymph-nodes metastasis beyond the lobe-specific: An independent risk factor toward worse prognoses / Y. Sun, W. Gao, H. Zheng [et al.] // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 284–291.
153. Suresh, R. The role of cancer stem cells in recurrent and drug-resistant lung cancer / R. Suresh, S. Ali, A. Ahmad [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 890. – C. 57–74.
154. Takahashi, Y. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil–Lymphocyte Ratios in Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection / Y. Takahashi, H. Horio, T. Hatob [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1324–1331.
155. Takizawa, H. Demonstration of the skip metastasis pathway for N2 non-small cell lung cancer // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147, № 4. – P.50–52.

156. Teng, F. Expressions of CD8+TILs, PD-L1 and Foxp3+TILs in stage I NSCLC guiding adjuvant chemotherapy decisions / F. Teng, X. Meng, X. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 39. – P. 64318–64329.
157. Thomas, D.C. The significance of upfront knowledge of N2 disease in non-small cell lung cancer / D.C. Thomas, O.S. Hoekstra, E.F. Smit [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 161–171.
158. Tinteren, H. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial / H. Tinteren, O.S. Hoekstra, E.F. Smit [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9315. – P. 1388–1392.
159. Tiwari, N. A prospective study of association of cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 with clinicopathological profile in lung carcinoma patients / N. Tiwari, A.N. Srivastava, N. Tandon [et al.] // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2018. – Vol. 61, № 4. – P. 489–494.
160. Tsao, M.S. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer / M.S. Tsao, Le Teuff G., F.A. Shepherd [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 882–889.
161. Tuminello, S. PD-L1 as a prognostic biomarker in surgically resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis / S. Tuminello, D. Sikavi, R. Veluswamy [et al.] // *Transationg Lung Cancer Research*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1343–1360.
162. Tumors, C. Density of Tumor-Infiltrating lymphocytes correlates with disease recurrence and survival in patients with large non-small-cell lung cancer /C. Tumors, M.J. Schuchert // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. 207–210.
163. Uribe-querol, E. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin / E. Uribe-querol, C. Rosales // *Journal of Immunology Research*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID:983698. – 21p.

164. Vansteenkiste, J.F. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-fluoro- 2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases / J.F. Vansteenkiste, S.G. Stroobants, P.J. Dupont [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17, № 10. – P. 3201–3206.
165. Ventana Medical Systems. VENTANA PD-L1 (SP263) Assay Rx Only // 2017. - Vol. 1. - P. 1–62.
166. Visvader, J.E. Cancer stem cells: Current status and evolving complexities / J.E. Visvader, G.J. Lindeman // *Cell Stem Cell*. – 2012. – Vol. 10, № 6. – P. 717–728.
167. Volti, G.L. Systemic Immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with Abiraterone / G.L. Volti, O. Caffo, E. Scarpi [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2016. – Vol. 7. - P.376.
168. Wa, C. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma / C. Wa, T. Tran, R.E Vilain [et al.] // *Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 89, № 2. – P.181-188
169. Wang, C.Y. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection / C.Y. Wang, Y.S. Lin, C. Tzao [et al.] // *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 32, № 6. – P. 877–881.
170. Wang, D.S. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer / D.S.Wang, H.Y. Luo, M.Z. Qiu [et al.] // *Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 3092–3100.
171. Wang, S. Clinical significance of PET/CT uptake for peripheral clinical N0 non-small cell lung cancer / S. Wang, D. Lin, X. Yang [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2445–2453.
172. Wang, X.Y. Prognostic value of metabolic variables of [18F]FDG PET/CT in surgically resected stage I lung adenocarcinoma / X.Y. Wang, Y.F. Zhao, Y. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 35. – P. 1-9

173. Wang, Y. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis / Y. Wang, Y. Li, P. Chen [et al.] // *Annals of Translation Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 18. – P. 433–433.
174. Wang, Z. Skip metastasis in mediastinal lymph node is a favorable prognostic factor in N2 lung cancer patients: a meta-analysis / Z. Wang, J. Cheng, W. Huang [et al.] // *Annals of Translation Medicine*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 218–218.
175. Wankhede, D. Evaluation of Eighth AJCC TNM stage for lung cancer NSCLC: A Meta-analysis / D. Wankhede, A. Surg // *Annals of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 28. – P. 142–147.
176. Watanabe, S.I. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer / S.I. Watanabe, K. Nakagawa, K. Suzuki [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 47, № 12. – P. 1112–1118.
177. Wu, G. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients / G. Wu, Y. Yao, C. Bai [et al.] // *Thoracic Cancer*. – 2015. – Vol. 6. – P. 275–287.
178. Wu, P. PD-L1 and survival in solid tumors: A meta-analysis / P. Wu, D. Wu, L. Li [et al.] // *PLOS One*. 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 1-15
179. Xia, Q. Differentiation between malignant and benign solitary lesions in the liver with 18FDG PET/CT: Accuracy of age-related diagnostic standard / Q. Xia, Y. Feng, C. Wu [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 40–47.
180. Yan, X. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis and guides clinical treatment in patients with non-small cell lung cancer / X. Yan, G. Li // *Bioscience Reports*. – 2020. – Vol. 40, №3. – P. 1–10.

181. Yang, M.Z. The incidence and distribution of mediastinal lymph node metastasis and its impact on survival in patients with non-small-cell lung cancers 3 cm or less: Data from 2292 cases / M.Z. Yang, X. Hou, R.B. Liang [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 56, № 1. – P.159–166.
182. Yang, R. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer : A meta-analysis / R. Yang, Q. Chang, X. Meng [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 9, № 18. – P. 3295-3302.
183. Yoo, I.R. Prognostic value of SUVmax and metabolic tumor volume on 18F-FDG PET/CT in early stage non-small cell lung cancer patients without LN metastasis / I.R. Yoo, S.K. Chung, H.L. Park [et al.] // *Bio-Medical Materials and Engineering*. : IOS Press. – 2014. – P. 3091–3103.
184. Yu, H. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Resected Non e Small Cell Lung Cancer / H. Yu, O.T. Brustugun, S. Ekman [et al.] // *Clinical Lung Cancer*. – 2020. – P. 1–8.
185. Yu, L.X. Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell-released high-mobility group box1 protein / L.X. Yu, L. Yan, W. Yang [et al.] // *Nature Community*. –2014. – Vol. 5: 5256.
186. Yun, J.K. Comparison between lymph node station- and zone-based classification for the future revision of node descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer in surgically resected patients with non-small-cell lung cancer / J.K. Yun, G.D. Lee, S. Choi [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 56, № 5. – P. 849–857.
187. Zhang, H. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis / H. Zhang, L. Gao, B. Zhang [et al.] // *Science Reports*. – 2016. – Vol. 6, №11. – P. 1–6.
188. Zhang, J. Skip N2 Metastasis Shows Similar Prognosis to N1 Disease in Lung Cancer: Mechanism Discussion / J. Zhang, L. Liu, G. Wang [et al.] // *Clinical Lung Cancer*. – 2020. – Vol.22, №2. – P. 3–4.

189. Zhang, S. Correlation between lymph node ratio and clinicopathological features and prognosis of IIIa-n2 non-small cell lung cancer / S. Zhang, L. Wang, F. Lu [et al.] // Chinese Journal of Lung Cancer. – 2019. – Vol. 22, № 11. – P. 702–708.
190. Chen, X. Prognostic value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake as measured by PET scan in patients with non-small cell lung cancer / X. Chen, J. Zhao, Y.H. Guan [et al.] // Molecular Medicine Reports. – 2008. – Vol. 1, № 6. – P.889-893.
191. Zhao, G. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer / G. Zhao, N. Liu, S. Wang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 10. – P.19405.
192. Zhao, J. Clinical significance of skipping mediastinal lymph node metastasis in N2 non-small cell lung cancer / J. Zhao, J. Li, N. Li [et al.] // Journal of Thoracic Diseases. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1683–1688.
193. Zhao, Q.T. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients / Q.T. Zhao, Z.Yuan, H. Zhang [et al.] // International Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 139, № 1. – P. 164–170.
194. Zhao, Y. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis / Y. Zhao, W. Wang, H. Liang [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2019. – Vol. 107, № 6. – P. 1866–1875.