

Минздрав России  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)  
Кафедра патологической анатомии

Научный доклад по результатам научно-квалификационной работы на тему:  
«Прогностическое значение провоспалительного статуса при немелкоклеточном раке  
лёгкого»

14.03.02 – патологическая анатомия  
Письменный Дмитрий Сергеевич

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук, профессор  
Марина Викторовна Завьялова

## **Введение**

**Актуальность.** Возникновение и прогрессия опухоли (рецидивирование, метастазирование) во многом связаны с наличием и характером воспалительных процессов [Coussens L.M., Werb Z., 2002; Finger E., Giaccia A., 2010; Demaria S. et al., 2010; Thompson P.A. et al., 2015]. Очаг хронического персистирующего воспаления может являться местом формирования прениши [Перельмутер В.М., Манских В.Н., 2012], а затем преметастатической ниши [Lyden D. et al., 2005, 2013; Anders H.-J. et al., 2014] и, впоследствии, метастаза. Гематогенным путем опухолевые клетки-«семена» рекрутируются в преметастатическую нишу, поддерживающую их выживание путем взаимодействия с клетками-предшественниками макрофагов, эндотелиальных, гемопоэтических прогениторных клеток и мезенхимальных стволовых клеток [Weidle U. H. et al., 2008; 2017].

В настоящее время ведется активный поиск потенциальных маркеров воспаления. Предложены несколько прогностических шкал, которые ассоциированы с выживаемостью пациентов с различными типами рака: GPS (Glasgow prognostic score), NLR (neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (platelet to lymphocyte ratio), PI (prognostic index), PNI (prognostic nutritional index), ALI (advanced lung cancer inflammation index), SII (systemic immune-inflammation index), которые могут характеризовать провоспалительный статус пациента. Под провоспалительным статусом понимают состояние, характеризующееся высокими значениями биохимических (белки острой фазы, такие как С-реактивный белок,  $\alpha$ 2-макроглобулин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, фибриноген и др.), провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10, IL17; TNF $\alpha$ ) [Graziano F. et al., 2005; Chiu H. C. et al., 2017; Trejo-Moreno C. et al., 2018], клеточных показателей (соотношение различных популяций клеток крови, в частности лейкоцитов, тромбоцитов), традиционно связываемых с развитием воспаления и определяемых в периферической крови, хемокинов (CXCL5, CXCL8, CXCL12) [Roca H. et al., 2018; Yan R. et al., 2017] и факторов роста (VEGF, TGF- $\beta$ ) [Miranda D. O. et al., 2018; Wagner R. et al., 2017].

## **Цель исследования**

Изучить провоспалительный статус у больных немелкоклеточным раком лёгкого и его связь с метастазированием.

## **Задачи исследования**

1. Определить содержание белков острой фазы (СРБ, фибриноген), провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$ , CXCL12, VEGFA, TGFb), гормонов

(кортизол) и соотношение популяций лейкоцитов в крови больных немелкоклеточным раком лёгкого в зависимости от лимфогенного и гематогенного метастазирования.

2. Изучить экспрессию белка острой фазы фибриногена и провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-8, TNFa, CXCL12, VEGFA, TGFb) в опухоли. в зависимости от лимфогенного и гематогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого.

3. Изучить ассоциацию состояния стромы опухоли с параметрами провоспалительного статуса при немелкоклеточном раке лёгкого.

4. Изучить ассоциацию проявлений провоспалительного статуса с морфологией бронхиального эпителия в мелких бронхах, смежных с немелкоклеточным раком легкого.

5. Оценить влияние НАХТ на экспрессию белка острой фазы, фибриногена и провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-8, TNFa, CXCL12, VEGFA, TGFb) в крови и опухоли в условиях лимфогенного и гематогенного метастазирования.

6. Разработать математические модели прогнозирования риска лимфогенного и гематогенных метастазов опухоли на основе патогенетически значимых маркёров провоспалительного статуса НМРЛ.

### **Заключение**

Провоспалительный статус у пациентов с НМРЛ, характеризуемый уровнем воспалительных индексов, содержанием белков острой фазы и провоспалительных цитокинов, подвержен влиянию НАХТ и ассоциирован с лимфогенным и гематогенным метастазированием. Выраженность стромы опухолей и степень ее воспалительной инфильтрации коррелирует с параметрами провоспалительного статуса. Базальноклеточная гиперплазия в мелких бронхах, смежных с НМРЛ ассоциирована с более выраженным уровнем части параметров провоспалительного статуса (суммарный воспалительный индекс (SII), цитокины и хемокины IL-6, MCP-1, SDF-1;  $\chi^2=10,0$ ,  $p=0,04$ ; чувствительность - 100%, специфичность - 100%). Наличие БКГ в ассоциации с уровнем цитокинов IL-6 и SDF-1 сопряжено с риском развития гематогенных метастазов ( $\chi^2 =15,6$ ,  $P=0.0014$ ; чувствительность - 100%, специфичность - 100%). Неoadьювантная химиотерапия у пациентов с НМРЛ вызывает уменьшение выраженности ПС более заметное при наличии в мелких бронхах БКГ по части параметров ПС (уровень тромбоцитов, СОЭ, СРБ, SDF-1;  $\chi^2 =13,4$ ,  $p=0,0094$ ; чувствительность - 100%, специфичность - 100%). В условиях проведения НАХТ риск развития гематогенных метастазов ассоциирован с гистотипом НМРЛ и уровнем IL-4 ( $\chi^2 =10,7$ ,  $p=,0047$ ; чувствительность - 100%, специфичность - 100%). Уровень цитокинов и хемокинов (IL-8,

MCP-1, RANTES (CCL5) и SDF-1) в крови, участвующих в формировании премеастатических ниш ассоциирован с риском развития гематогенных метастазов у пациентов с НМРЛ не получавших НАХТ ( $\chi^2 = 15,6$ ;  $p = 0,0036$ ; чувствительность 100%, специфичность – 100%). Риск лимфогенного метастазирования у пациентов с НМРЛ, не получавших НАХТ сопряжен с уровнем фибриногена в крови, PLR и концентрацией кортизола в крови ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p = 0,018$ ; чувствительность модели составляет 87,5% , специфичность – 100%). Лимфогенное метастазирование у пациентов, получавших НАХТ, ассоциировано с уровнями лейкоцитов в крови, тромбоцитов и концентрации СРБ; ( $\chi^2 = 8,18$ ;  $p = 0,042$ ; чувствительность модели составляет 100%, специфичность – 100%).

#### **Список работ, опубликованных по теме научно-квалификационной работы**

1. THE INFLAMMATORY STATUS AND LYMPH NODE METASTASES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER / Pismenny D.S., Savelieva O.E., Zavyalova M.V., Rodionov E.O., Tashireva L.A., Tuzikov S.A., Pankova O.V., Perelmutter V.M. //Siberian journal of oncology. – 2020. (в редакции)
2. Связь параметров провоспалительного статуса с лимфогенным метастазированием у больных немелкоклеточным раком легкого (тезисы) / Письменный Д.С., Таширева Л.А., Родионов О.Е., Завьялова М.В., Савельева О.Е.//Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. – 2019. – С. 176-180.
3. Активность инфламмасом при немелкоклеточном раке легкого (тезисы) / Письменный Д.С., Таширева Л.А. // Актуальные проблемы биомедицины – 2018. – С 184-185.
4. Параметры провоспалительного статуса у больных немелкоклеточным раком легкого (тезисы) / Савельева О. Е., Письменный Д. С., Родионов Е. О., Завьялова М. В., Перельмутер В. М. // Успехи молекулярной онкологии – 2018. – Т.5, №4 – С. 76.