

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

М. В. Завьялова^{1,2}, Д. М. Лоос¹, Д. С. Письменный^{1,2} ✉, А. А. Дурова¹, О. В. Панкова², Е. О. Родионов², С. А. Тузиков^{1,2}, Л. А. Таширева², В. М. Перельмутер²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт онкологии Томского научно-исследовательского медицинского центра, Томск, Россия

По данным мировой статистики, рак легких занимает ведущие позиции в структуре онкологических заболеваний. Несмотря на значительные достижения в лечении, выживаемость остается низкой. Изучение ассоциации морфологических изменений бронхиального эпителия, смежных с опухолью у пациентов с раком легкого, может принести значимый вклад в понимание прогрессии опухоли. Целью работы было выявить особенности морфологического строения и прогрессии немелкоклеточного рака легких, ассоциированные с характером изменений эпителия в мелких бронхах, смежных с опухолью. В исследование был включен операционный материал от 90 пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак легкого. Средний возраст пациентов составил $67,8 \pm 7,4$ лет. Мужчин было 75 (83%), женщин — 15 (17%). Выявлена высокая частота развития лимфогенного метастазирования в группе пациентов с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (БКГ+ПМ+) по сравнению с группой, где выявлена только базальноклеточная гиперплазия (БКГ+ПМ-) ($p = 0,05$). Частота встречаемости гематогенных метастазов была выше в группе с БКГ+ПМ- по сравнению с БКГ+ПМ+ ($p = 0,004$) и БКГ-ПМ- ($p = 0,0019$). В то же время в группе высокого риска гематогенного метастазирования (БКГ+ПМ-) в первичных опухолях чаще встречаются низкодифференцированные структуры. Результаты исследования позволяют предполагать о наличии ассоциации паренхиматозно-стромальных отношений в мелких бронхах опухоленосителей и в опухоли и их связи со степенью дифференцировки НМРЛ и с его прогрессией.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, опухолевая гетерогенность, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, метастазирование

Вклад авторов: Д. С. Письменный — анализ литературы, написание текста; Е. О. Родионов, С. А. Тузиков — проведение операции и набор операционного материала; О. В. Панкова, Д. М. Лоос, А. А. Дурова — морфологическое исследование первичной опухоли и бронхов; Л. А. Таширева — статистическая обработка результатов; М. В. Завьялова, В. М. Перельмутер — планирование концепции, окончательное редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5600 от 23 октября 2017 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Сергеевич Письменный
Кооперативный переулок, д. 5, г. Томск, 634009, Россия; pismenniy.dmitry@gmail.com

Статья получена: 04.05.2022 **Статья принята к печати:** 02.06.2022 **Опубликована онлайн:** 15.06.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.030

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF HISTOLOGICAL CHANGES TO THE BRONCHIAL EPITHELIUM

Zavyalova MV^{1,2}, Loos DM¹, Pismenny DS^{1,2} ✉, Durova AA¹, Pankova OV², Rodionov EO², Tuzikov SA^{1,2}, Tashireva LA², Perelmutter VM²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Lung cancer occupies the leading position in the global structure of oncological diseases. Despite significant advances in its treatment, the survival remains low. Morphological changes to the bronchial epithelium outside the tumor may provide important cues on progression of the disease in patients with lung cancer. This study aimed to identify associations between morphological and clinical features of non-small cell lung cancer and morphological changes to the epithelium in small bronchi outside the tumor. The study encompassed tumor specimens collected from 90 patients, 75 (83%) men and 15 (17%) women, diagnosed with non-small cell lung cancer. The average age of the patients was 67.8 ± 7.4 years. The results indicate higher frequency of lymphogenous metastasis in patients with combined basal cell hyperplasia and squamous metaplasia (BCH+SM+ group) compared to patients with isolated basal cell hyperplasia (BCH+SM- group, $p = 0.05$). The BCH+SM- group presented with higher rates of hematogenous metastasis compared to BCH+SM+ and BCH-SM- groups ($p = 0.004$ and $p = 0.0019$, respectively), as well as increased representation of low-differentiated structures in the primary tumors. The results suggest a commonality of parenchymal-stromal interactions in non-small cell lung cancers and their surroundings and a significant impact of these interactions on differentiation status and progression of the tumors.

Keywords: non-small cell lung cancer, tumor heterogeneity, basal cell hyperplasia, squamous cell metaplasia, metastasis

Author contribution: Pismenny DS — analysis of the literature and writing of the text; Rodionov EO, Tuzikov SA — surgery and tumor specimen collection; Pankova OV, Loos DM, Durova AA — morphological study; Tashireva LA — statistical processing of the data; Zavyalova MV, Perelmutter VM — concept and design, scientific editing of the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by Ethical Review Board at the Siberian State Medical University (Protocol No. 5600 of 23 October 2017).

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry S. Pismenny
Kooperativny pereulok, 5, Tomsk, 634009, Russia; pismenniy.dmitry@gmail.com

Received: 04.05.2022 **Accepted:** 02.06.2022 **Published online:** 15.06.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.030

Рак легких занимает первое место, как в мире, так и в России по смертности населения от онкологической патологии [1].

До сих пор идет поиск дополнительных параметров прогноза течения рака легкого и продолжается изучение вопросов канцерогенеза новообразований данной локализации. С этой точки зрения представляется перспективным изучение состояния бронхиального эпителия у пациентов, страдающих раком легкого, поскольку именно бронхиальный эпителий в этой группе больных является основной точкой канцерогенных воздействий.

Ранее сообщалось о значении исследования гиперпластических процессов в мелких бронхах, располагающихся на некотором отдалении от первичной опухоли, в связи с тем, что уже при гиперплазии бронхиального эпителия в клетках имеются генетические изменения, имеющие существенное значение в канцерогенезе и реализующиеся в последующем в неопластических процессах [2, 3].

Патогенез развития плоскоклеточной карциномы легких на фоне имеющихся гиперпластических изменений бронхиального эпителия связывают с влиянием воспалительного процесса, с нарушением механизмов регуляции клеточного цикла, апоптозом, нарушением дифференцировки клеток [4].

Первым шагом в изменении бронхиального эпителия является базальноклеточная гиперплазия (БКГ), обусловленная ускоренной регенерацией с одновременным замедлением дифференцировки клеток в условиях хронического воспаления [5]. Базальноклеточной гиперплазией считают изменения, когда количество рядов клеток достигает трех [6].

При базальноклеточной гиперплазии бронхиального эпителия базальные клетки имеют более трех слоев, при этом в клетках отсутствуют признаки атипии, межклеточные «мостики», ороговение и сохраняются реснички на поверхности клеток [7, 8].

Повышение уровня экспрессии маркеров пролиферативной активности и апоптоза (Ki67, bcl-2, p53) отмечается уже при базальноклеточной гиперплазии [5, 9].

Плоскоклеточная метаплазия (ПМ) — это процесс, при котором цилиндрический мерцательный респираторный эпителий замещается зрелым плоским эпителием. Клетки поверхностного слоя эпителиального пласта расположены параллельно базальной мембране, без атипии или с минимально выраженной атипией, между ними присутствуют межклеточные мостики. Для плоскоклеточной метаплазии характерно созревание клеток базального слоя и сохранение зоны промежуточных клеток [10].

Базальноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия часто предшествуют неоплазии и/или инвазивному плоскоклеточному раку [6, 11].

Имеются сведения о сочетании определенного состояния бронхиального эпителия с диспластическими и опухолевыми процессами в легком. Так, дисплазия бронхиального эпителия крайне редко сочетается с базальноклеточной гиперплазией независимо от наличия или отсутствия плоскоклеточной метаплазии. У пациентов с аденокарциномой легкого редко обнаруживают базальноклеточную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию [2].

Кроме патогенетического значения для возникновения первичной опухоли, базальноклеточная гиперплазия и

плоскоклеточная метаплазия могут быть индикаторами, ассоциированными с большей частотой встречаемости некоторых форм опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого. Так, сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии без дисплазии в мелких бронхах часто обнаруживают в случаях с наличием рецидивов [12]. С изолированной базальноклеточной гиперплазией ассоциирован высокий риск развития гематогенных метастазов [13].

Подобную связь можно объяснить многообразными иммунными стромальными реакциями, обусловленными генетической детерминацией и играющими ключевую роль в различных типах эпителиально-стромальных взаимодействий. Предполагается, что иммунно-стромальные реакции в бронхах могут быть связаны с особенностями микроокружения опухоли [14].

Цель исследования — изучить особенности морфологического строения и прогрессии немелкоклеточного рака легких, ассоциированные с характером изменений эпителия в мелких бронхах, смежных с опухолью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовали операционный материал от 90 больных немелкоклеточным раком легкого T1-3N0-2M0, проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2017 г. Критерии включения в исследование: наличие информированного добровольного согласия; наличие злокачественной эпителиальной опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома). Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; наличие хронических процессов (туберкулез, гепатит С); наличие мелкоклеточного рака. Распространенность заболевания определяли согласно международной классификации по системе TNM [15]. Оперативное лечение выполняли в объеме лобэктомии с ипсилатеральной медиастенальной лимфодиссекцией без неоадьювантной химиотерапии или интраоперационной лучевой терапии. По показаниям пациентам выполняли адьювантную терапию по схемам: винорелбин, цисплатин (25–30 мг/м² в первый и восьмой дни цикла, 75–80 мг/м² в/в — в первый день цикла; цикл — 21 день) или паклитаксел, карбоплатин (200 мг/м² в/в в первый день цикла, AUC 6 в/в в первый день цикла; цикл — 21 день).

Для морфологической оценки операционного материала использовали световой микроскоп Axio Lab. A1 (Zeiss; Германия) и сканирующий микроскоп Mirax Midi (Zeiss; Германия). Материал фиксировали в 10–12%-м растворе нейтрального формалина. Подготовку материала (обезвоживание и пропитку в парафине) и изготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистотип рака устанавливали согласно классификации WHO [16]. В исследование включали только случаи с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой. Для верификации диагноза плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием антител к TTF (клон SPT24, Novocastra; Leica Biosystems, Великобритания), Napsin A (клон NCL-L, Novocastra; Leica Biosystems, Великобритания), p63 (клон 7JUL, Novocastra; Leica Biosystems, Великобритания), Cytokeratin 7 (клон OV-TL 12/30, Novocastra; Leica Biosystems, Великобритания),

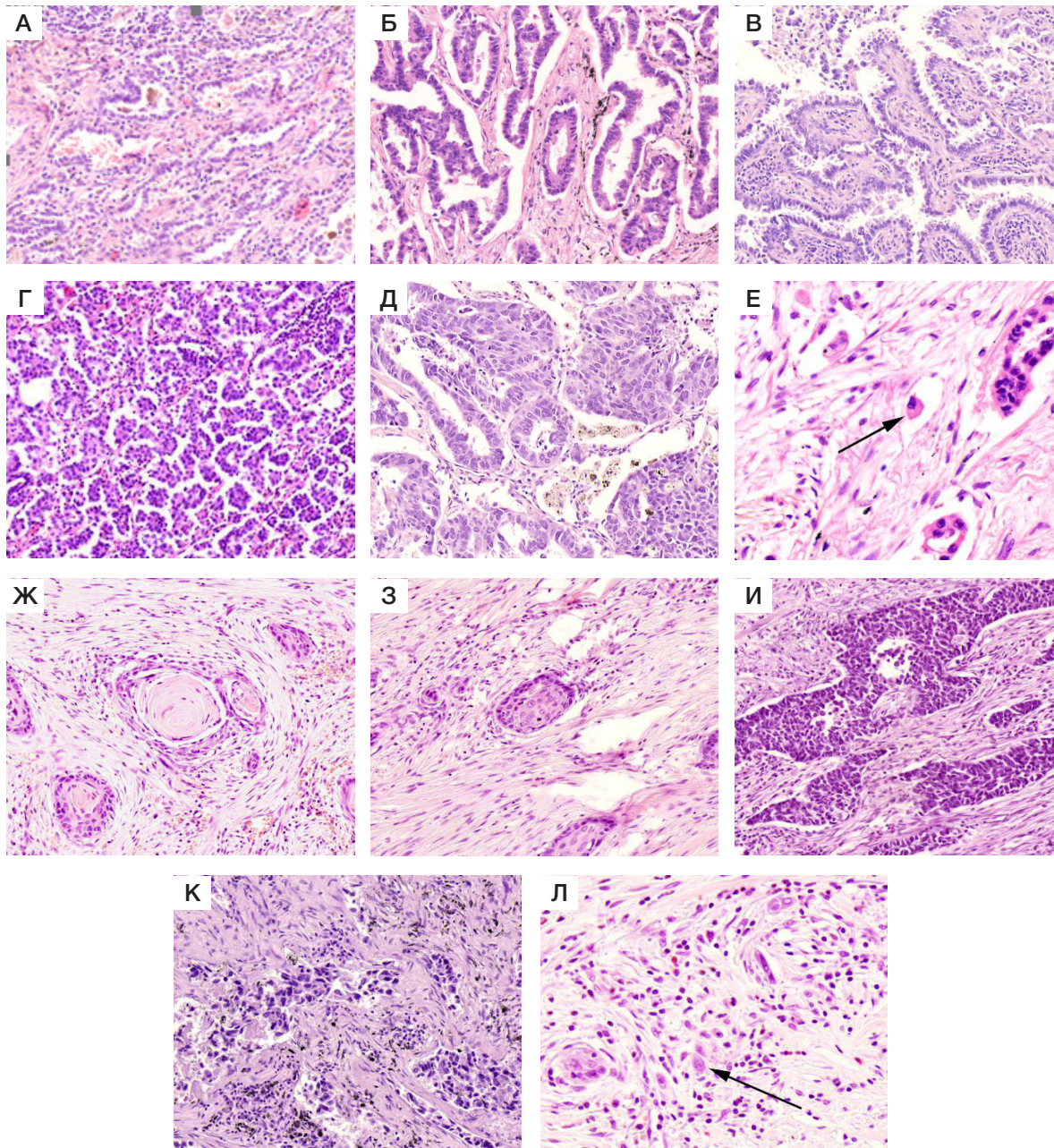


Рис. 1. Морфологические типы структур паренхиматозного компонента первичной опухоли: аденокарциномы (lepidic (А), ацинарный (Б), папиллярный (В), микропапиллярный (Г), солидный (Д), отдельные опухолевые клетки (Е)) и плоскоклеточной карциномы (I тип (Ж), II тип (З), III тип (И), IV тип (К), V тип (Л)) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

Cytokeratine 5/6 (клон D5/16, Dako; Agilent, Дания). Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. В случаях с аденокарциномой обнаружены позитивная экспрессия Cytokeratine 7, TTF, Napsin A и негативная экспрессия p63, Cytokeratine 5/6. В случаях с плоскоклеточной карциномой — позитивная экспрессия p63, Cytokeratine 5/6 и негативная экспрессия Cytokeratine 7, TTF, Napsin A.

В паренхиматозном компоненте аденокарциномы выделяли структуры типа lepidic, ацинарные, папиллярные, микропапиллярные, солидные и одиночные опухолевые клетки. Паттерном lepidic называли структуры, представленные атипичными клетками кубической формы, выстилающими изнутри альвеолы. Ацинарным паттерном — округлые или овальные железы, образованные атипичными клетками. Папиллярным паттерном — сосочковые структуры с фиброваскулярной ножкой, выстланные

атипичными кубовидными или столбчатыми клетками. Микропапиллярным паттерном — мелкие сосочки с отсутствием фиброваскулярной ножки. Сольным паттерном — крупные поля и гнезда опухолевых клеток.

В паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы выделяли пять типов структур: 1) с орогованием; 2) состоящий из атипичных клеток шиповатого типа без орогования; 3) состоящий из атипичных клеток базалоидного типа; 4) построенный из атипичных клеток с резко выраженным полиморфизмом; 5) одиночные опухолевые клетки [17]. Определяли наличие перечисленных структур и общее число структур в опухоли (рис. 1).

Оценивали степень дифференцировки опухоли (высокая, умеренная, низкая) и состояние стромы новообразования. Выраженность стромы в общем в опухоли и вокруг каждого из исследуемых вариантов

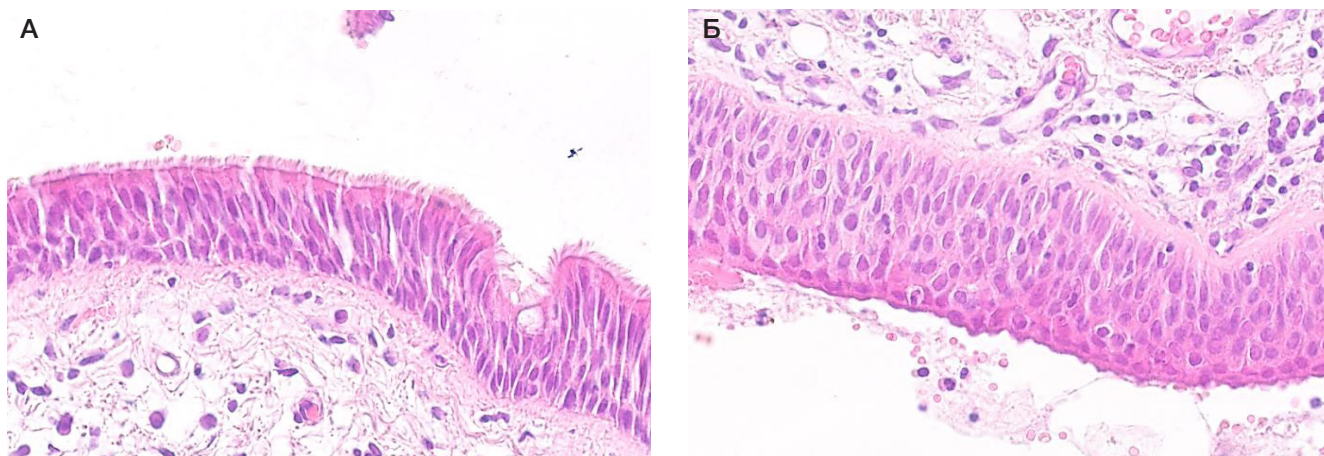


Рис. 2. Морфологические изменения бронхиального эпителия вне опухоли: базальноклеточная гиперплазия (А); плоскоклеточная метаплазия (Б) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

структур паренхиматозного компонента новообразования определяли по трехбалльной системе (1 балл — слабо выражена, менее 30% от ткани опухоли; 2 балла — умеренно выражена, составляет 30–70% от ткани опухоли; 3 балла — выражена, составляет более 70% ткани опухоли). Выраженность воспалительной инфильтрации стромы в общем в опухоли и вблизи каждого из перечисленных типов структур паренхиматозного компонента оценивали в процентах по Salgado R. с соавт. [18]. Для исключения возможного субъективного фактора оценку описанных выше параметров проводили два независимых патоморфолога.

В слизистой оболочке бронхов, располагающихся на 3–4 см от границы опухоли, оценивали наличие базальноклеточной гиперплазии (БКГ) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) и их сочетания (рис. 2).

С учетом изменений, обнаруженных в бронхиальном эпителии, было сформировано три группы больных. Группу без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (БКГ–ПМ–) составили 17 пациентов; группу с базальноклеточной гиперплазией, без плоскоклеточной метаплазии (БКГ+ПМ–) — 45 больных; группу с базальноклеточной гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+) — 28 больных. В лимфатических узлах оценивали наличие метастатического поражения, подсчитывали количество лимфоузлов с метастазами. Срок наблюдения за больными составил 5 лет. Анализировали истории болезни и амбулаторные карты

больных. Учитывали информацию о наличии, сроках и локализации гематогенных метастазов и рецидивов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows (Dell; США). Применяли методы описательной статистики, для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни. Поправку на множественность сравнений не использовали. Учитывали результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст больных не различался в исследуемых группах. Во всех группах немелкоклеточный рак легкого чаще имел центральную локализацию и его чаще обнаруживали у мужчин (табл. 1).

Достоверных различий в частоте встречаемости новообразований, соответствующих размерам T1, T2, T3, не было обнаружено ни в группе без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, ни в группе с изолированной базальноклеточной гиперплазией, ни в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии.

Частота лимфогенного метастазирования в группе пациентов с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии была выше (57%) в сравнении

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика групп больных немелкоклеточным раком легкого с морфологическими изменениями бронхиального эпителия

Параметр	Исследуемые группы			
	БКГ–ПМ– (n = 17)	БКГ+ПМ– (n = 45)	БКГ+ПМ+ (n = 28)	
	а	б	в	
1	Возраст, М \pm SD	59,7 \pm 5,3	58,4 \pm 8,3	60,5 \pm 6,1
2	Пол, а. ч., %			
3	Мужчины	14/17 (82%) $p_4 = 0,0001$	36/45 (80%) $p_4 = 0,0000$	25/28 (89%) $p_4 = 0,0000$
4	Женщины	3/17 (18%)	9/45 (20%)	3/28 (11%)
5	Локализация, а.ч., %			
6	Центральный	14/17 (82%) $p_7 = 0,0001$	30/45 (67%) $p_7 = 0,0006$	23/28 (82%) $p_7 = 0,000$
7	Периферический	3/17 (18%)	15/45 (33%)	5/28 (18%)

Примечание: а. ч. — абсолютное число; p_4 — значение строки «3» (мужчины) по отношению к строке «4» (женщины); p_7 — значение строки «6» (центральный) по отношению к строке «7» (периферический).

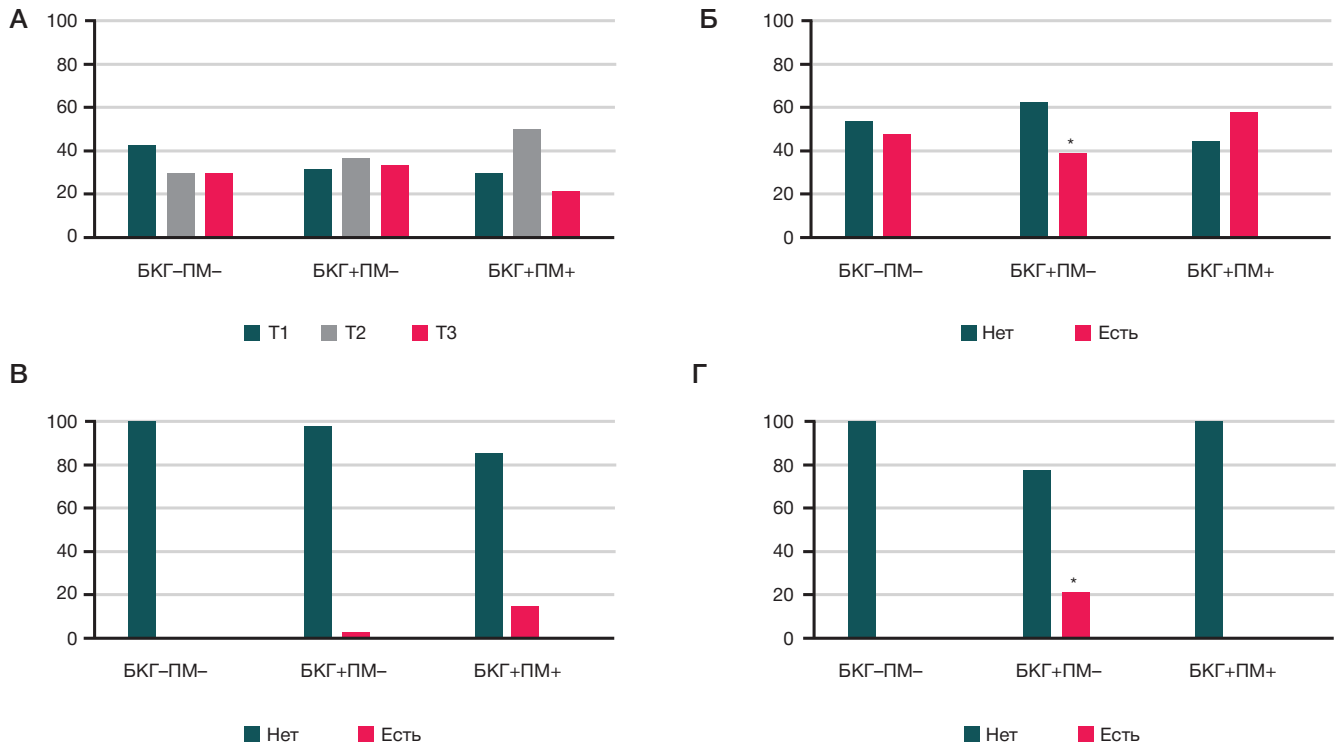


Рис. 3. Характеристика разных форм опухолевой прогрессии в группах больных НМРЛ с морфологическими изменениями бронхиального эпителия. **А.** Размер опухоли (Т). **Б.** Лимфогенные метастазы. **В.** Рецидивы. **Г.** Гематогенные метастазы

со случаями с изолированной базальноклеточной гиперплазией (38%; $p = 0,05$) и не отличалась от частоты в группе БКГ-ПМ- (47%).

Гематогенные метастазы чаще обнаруживались в группе больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией (22%), в сравнении с группой БКГ-ПМ- (0%; $p = 0,019$) и в группе БКГ+ПМ+ (0%; $p = 0,004$).

Рецидивы обнаруживали в группе больных с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (14%) чаще, чем в группах пациентов БКГ-ПМ- (0%; $p = 0,05$) и БКГ+ПМ- (2%; $p = 0,02$) (рис. 3).

В группе пациентов без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии гистотип опухоли соответствовал аденокарциноме чаще (65%), чем в случаях с плоскоклеточной карциномой (35%; $p = 0,04$). В случаях с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии чаще (64%) обнаруживали плоскоклеточную карциному, в сравнении со случаями с аденокарциномой (36%; $p = 0,01$). В группе пациентов с изолированной базальноклеточной гиперплазией частота встречаемости изучаемых гистотипов достоверно не различалась.

Степень дифференцировки аденокарциномы не различалась в исследуемых группах. В то же время ацинарные структуры в паренхиматозном компоненте аденокарциномы в группе больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией обнаруживались реже (21%), чем в случаях с БКГ-ПМ- (91%; $p = 0,0005$) и БКГ+ПМ+ (90%; $p = 0,0007$). Папиллярные структуры, напротив, встречались в группе больных БКГ+ПМ- чаще (100%), чем в группах БКГ-ПМ- (18%; $p = 0,0000$) и БКГ+ПМ+ (20%; $p = 0,0000$). Одиночные клетки в паренхиматозном компоненте аденокарциномы в группе БКГ+ПМ+ обнаруживали реже (20%), чем в группах БКГ-ПМ- (64%; $p = 0,028$) и БКГ+ПМ- (58%; $p = 0,030$).

Степень дифференцировки плоскоклеточной карциномы не различалась в исследуемых группах. В то же время

изучение паренхиматозного компонента плоскоклеточной карциномы показало ряд различий в зависимости от морфологических изменений в бронхиальном эпителии. Так, II тип структур в паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы, представленный клетками шиповатого типа, чаще обнаруживали в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (94%), чем в группах БКГ-ПМ- (67%; $p = 0,04$) и БКГ+ПМ- (69%; $p = 0,02$).

Частота встречаемости III типа структур в паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы, представленного клетками базалоидного типа, ниже в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (22%), чем в группе БКГ+ПМ- (50%; $p = 0,025$), и не отличалась от данного показателя в группе БКГ-ПМ- (50%).

Достоверных различий в количестве сочетающихся типов структур в паренхиматозном компоненте новообразования, в выраженности стромы и воспалительной инфильтрации стромы в исследуемых группах больных не было обнаружено ни при аденокарциноме, ни при плоскоклеточной карциноме легкого (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило выявить ряд закономерностей, характеризующих мелкоклеточную карциному легких у пациентов с различными морфологическими изменениями бронхиального эпителия.

Обратила на себя внимание группа пациентов с изолированной базальноклеточной гиперплазией в бронхиальном эпителии, в которой чаще обнаруживались гематогенные метастазы при более редком лимфогенном метастазировании. В этой группе частота возникновения разных гистотипов была достоверно не различимой. В случаях возникновения аденокарциномы в паренхиматозном компоненте новообразования чаще обнаруживались

Таблица 2. Гистологическая характеристика первичной опухоли в группах больных немелкоклеточным раком легкого с морфологическими изменениями бронхиального эпителия

Параметр	Исследуемые группы			
	БКГ–ПМ– (n = 17)	БКГ+ПМ– (n = 45)	БКГ+ПМ+ (n = 28)	
	а	б	в	
1	Гистологический тип, а.ч., %			
2	Аденокарцинома	11/17 (65%) $p_3 = 0,04$	19/45 (42%)	10/28 (36%) $p_3 = 0,01$
3	Плоскоклеточная карцинома	6/17 (35%)	26/45 (58%)	18/28 (64%)
4	Степень дифференцировки аденокарциномы, а.ч., %			
5	Высокая	3/11 (27%)	7/19 (37%)	2/10 (20%)
6	Умеренная	5/11 (46%)	7/19 (37%)	5/10 (50%)
7	Низкая	3/11 (27%)	5/19 (26%)	3/10 (30%)
8	Типы структур аденокарциномы, а.ч., %			
9	lepidic	2/11 (18%)	7/19 (37%)	2/10 (20%)
10	Ацинарные	10/11 (91%)	4/19 (21%) $p_a = 0,0005$ $p_b = 0,0005$	9/10 (90%)
11	Папиллярные	2/11 (18%)	19/19 (100%)	2/10 (20%)
12	Микропапиллярные	3/11 (27%)	7/19 (37%)	1/10 (10%)
13	Солідные	6/11 (54%)	6/19 (32%)	5/10 (50%)
14	Одиночные клетки	7/11 (64%)	11/19 (58%)	2/10 (20%)
15	Число сочетающихся типов структур аденокарциномы, Me ($Q_1 \div Q_3$)	3,0 (2,0÷3,0) (n = 11)	3,0 (2,0÷4,0) (n = 19)	2,0 (1,0÷3,0) (n = 10)
16	Общая выраженность стромы аденокарциномы, Me ($Q_1 \div Q_3$)	1,0 (1,0÷2,0) (n = 11)	1,0 (1,0÷2,0) (n = 19)	2,0 (1,0÷2,0) (n = 10)
17	Общая выраженность воспалительной инфильтрации стромы аденокарциномы в %, Me ($Q_1 \div Q_3$)	20,0 (10,0÷90,0) (n = 11)	20,0 (10,0÷60,0) (n = 19)	15,0 (10,0÷60,0) (n = 10)
18	Степень дифференцировки плоскоклеточной карциномы, а.ч., %			
19	Высокая	0/6 (0%)	2/26 (8%)	0/18 (0%)
20	Умеренная	4/6 (67%)	17/26 (65%)	12/18 (67%)
21	Низкая	2/6 (33%)	7/26 (27%)	6/18 (33%)
	Типы структур плоскоклеточной карциномы, а.ч., %			
22	I тип (ороговение)	0/6 (0%)	6/26 (23%)	2/18 (11%)
23	II тип (шиповатый)	4/6 (67%)	18/26 (69%)	17/18 (94%) $p_a = 0,04$ $p_b = 0,02$
24	III тип (базалоидный)	3/6 (50%)	13/26 (50%) $p_a = 0,025$	4/18 (22%)
25	IV тип (полиморфные)	2/6 (33%)	14/26 (54%)	11/18 (61%)
26	Одиночные клетки	3/6 (50%)	17/26 (65%)	9/18 (50%)
27	Количество сочетающихся типов структур плоскоклеточной карциномы, Me ($Q_1 \div Q_3$)	2,0 (1,0÷3,0) (n = 6)	3,0 (1,0÷4,0) (n = 26)	2,5 (1,0÷3,0) (n = 18)
28	Общая выраженность стромы плоскоклеточной карциномы, Me ($Q_1 \div Q_3$)	1,5 (1,0÷2,0) (n = 6)	2,0 (1,0÷2,0) (n = 26)	1,0 (1,0÷2,0) (n = 18)
29	Общая выраженность воспалительной инфильтрации стромы плоскоклеточной карциномы в %, Me ($Q_1 \div Q_3$)	40,0 (20,0÷70,0) (n = 6)	20,0 (10,0÷70,0) (n = 26)	20,0 (5,0÷70,0) (n = 18)

Примечание: p_3 — значение строки «3» (плоскоклеточная карцинома) по отношению к строке «2» (аденокарцинома); p_a — значение столбца «б» (БКГ+ПМ–) по отношению к столбцу «а» (БКГ–ПМ–); p_b — значение столбца «б» (БКГ+ПМ–) по отношению к столбцу «в» (БКГ+ПМ+).

менее дифференцированные папиллярные и, реже, более дифференцированные ацинарные структуры.

Для группы больных с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в респираторном эпителии была характерна большая частота лимфогенного метастазирования и рецидивирования при отсутствии гематогенного метастазирования. В этой группе новообразование в основном было представлено

плоскоклеточной карциномой, в паренхиматозном компоненте которой чаще обнаруживали структуры II типа (шиповатые) — более дифференцированные, и реже III типа (базалоидные) — менее дифференцированные.

У пациентов без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии чаще диагностировали аденокарциному. Характерных особенностей в частоте лимфогенного, гематогенного метастазирования,

рецидивирования, морфологического разнообразия паренхиматозного компонента опухоли для этой группы не обнаружено.

В группе с БКГ+ПМ+ лимфогенные метастазы встречались чаще, чем в группе с БКГ+ПМ-. Показано, что рецидивы немелкоклеточного рака легких в большинстве случаев представляют собой метакронные лимфогенные метастазы [14]. Результаты обсуждаемой работы позволяют предположить, что имеются общие звенья механизмов синхронного и метакронного лимфогенного метастазирования.

Полученные результаты подтверждают ранее обнаруженные данные о высоком риске гематогенного метастазирования в группе с БКГ+ПМ-, рецидивирования в группе с БКГ+ПМ+. Обнаружено, что эти группы различаются не только риском развития разных форм прогрессирования, но и морфологическим строением первичной опухоли. Интересно, что в группе с БКГ+ПМ+ чаще встречается плоскоклеточная карцинома. Не исключено, что склонность к плоскоклеточной метаплазии в условиях хронического воспаления является одной из предпосылок в развитии плоскоклеточной карциномы, поскольку именно в метапластическом плоском эпителии может развиваться предраковый процесс дисплазия, и в дальнейшем — карцинома. Представляются еще более важными впервые обнаруженные различия морфологического строения первичных опухолей. В группе с высоким риском гематогенного метастазирования (БКГ+ПМ-) и в аденокарциномах, и в плоскоклеточных карциномах чаще встречаются низкодифференцированные структуры опухоли. Ранее было высказано предположение, что группы с разным характером изменений в мелких

bronхах отражают сущностные конститутивные различия стромально-паренхиматозных отношений, которые сопряжены с паренхиматозно-стромальными отношениями в карциномах [13, 14].

В основе различий состояния стромы в сравниваемых группах лежат особенности иммуно-воспалительных реакций. Результаты исследования позволяют дополнить гипотезу предположением, что вариант иммуно-воспалительной реакции в микроокружении немелкоклеточного рака легких с БКГ+ПМ- способствует не только гематогенному метастазированию, но и дедифференцировке опухолевых элементов. Последнее может быть самостоятельным кофактором, способствующим гематогенному метастазированию. Расшифровка механизмов описанного феномена является предметом дальнейшей исследовательской работы.

ВЫВОДЫ

Результаты работы не только подтвердили ассоциацию варианта изменений эпителия мелких бронхов, смежных с опухолью, с разной степенью риска метастазирования и рецидивирования, но и показали связь со степенью дифференцировки опухолевых элементов. В основе этих закономерностей могут лежать конститутивные особенности стромально-паренхиматозных отношений, проявляющиеся, как в условиях хронического воспаления в бронхах, так и при развитии опухоли. Более детальное изучение гистохимических и молекулярно-генетических механизмов, принимающих участие в формировании этих взаимосвязей, является целью дальнейших исследований.

Литература

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
- Панкова О. В., Перельмутер В. М., Литвяков Н. В., Денисов Е. В., Гердт Л. В. Взаимосвязь неопластических изменений с базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. Сибирский онкологический журнал. 2011; 5: 57–60.
- Панкова О. В., Перельмутер В. М., Тузиков С. А., Денисов Е. В. Пре- и неопластические изменения бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (3): 100–10.
- Панкова О. В., Перельмутер В. М., Савенкова О. В., Денисов Е. В., Васильев С. А., Скрябин Н. А., и др. Особенности воспалительной реакции в слизистой бронха в участках базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии на фоне плоскоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 28–33.
- Панкова О. В., Перельмутер В. М., Савенкова О. В. Характеристика экспрессии маркеров пролиферации и регуляции апоптоза в зависимости от характера дисрегенераторных изменений в эпителии бронхов при плоскоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2010; 5: 36–41.
- Kerr KM. Preneoplastic and Preinvasive Lesions. Diagnostic Pulmonary Pathology. In: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB editors. 2008; 519–26.
- Kerr KM, Popper HH. Pre-invasive lung lesions. European Respiratory Monograph. 2007; 12 (39): 37–63.
- Dacic S. Pulmonary Preneoplasia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2008; 132 (7): 1073–8.
- Greenberg A, Yee H, Rom W. Preneoplastic lesions of the lung. Respiratory research. 2002; 3 (1): 1–10.
- Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia — sequential molecular carcinogenetic events. Histopathology. 2009; 54 (1): 43–54.
- Denisov EV, Schegoleva AA, Gervas PA, Ponomaryova AA, Tashireva LA, Boyarko VV, et al. Premalignant lesions of squamous cell carcinoma of the lung: The molecular make-up and factors affecting their progression. Lung Cancer. 2019; 135: 21–28.
- Pankova OV, Denisov EV, Ponomaryova AA, Gerashchenko TS, Tuzikov SA, Perelmuter, VM. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. Tumor Biology. 2016; 37 (3): 3599–607.
- Pankova OV, Tashireva LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Pismenny DS, et al. Premalignant changes in the bronchial epithelium are prognostic factors of distant metastasis in non-small cell lung cancer patients. Frontiers in Oncology. 2021; 11: 771802. DOI: 10.3389/fonc.2021.771802.
- Pankova OV, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Tashireva LA, Gerashchenko TS, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Translational Lung Cancer Research. 2020; 9 (4): 988–99. DOI: 10.21037/tlcr-19-719.
- Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS. The AJCC Cancer staging manual. Eight Edition: Springer Nature. 2017.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.

International Agency for Research on Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10 (9): 1243–60.

17. Савенкова О. В., Завьялова М. В., Бычков В. А., Чойнзонов Е. Л., Перельмутер В. М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием

плоскоклеточной карциномы гортани. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1: 51–58.

18. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology*. 2015; 26 (2): 259–71.

References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, redaktory. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2017 g.* M.: MNIOL im. PA Gercena — filial FGBO «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. Russian.
2. Pankova OV, Perelmutter VM, Litvyakov NV, Denisov EV, Gerdt LV. Vzaimosvyaz' neoplasticheskix izmenenij s bazal'nokletочноj giperplaziej bronxial'nogo ehpiteliya pri ploskokletочноm rake i adenokarcinome legkogo. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011; 5: 57–60. Russian.
3. Pankova OV, Perelmutter VM, Tuzikov SA, Denisov EV. Pre- i neoplasticheskie izmeneniya bronxial'nogo ehpiteliya pri ploskokletочноm rake i adenokarcinome legkogo. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2014; 13 (3): 100–10. Russian.
4. Pankova OV, Perelmutter VM, Savenkova OV, Denisov EV, Vasilev SA, Skryabin NA, i dr. Osobennosti vospalitel'noj reakcii v slizistoj bronxa v uchastkax bazal'nokletочноj giperplazii i ploskokletочноj metaplazii na fone ploskokletочноgo raka legkogo. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012; 5: 28–33. Russian.
5. Pankova OV, Perelmutter VM, Savenkova OV. Charakteristika ehkspressii markerov proliferacii i reguljacii apoptoza v zavisimosti ot xarakteru disregeneratornyx izmenenij v ehpitelii bronxov pri ploskokletочноm rake legkogo. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010; 5: 36–41. Russian.
6. Kerr KM. Preneoplastic and Preinvasive Lesions. *Diagnostic Pulmonary Pathology*. In: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB editors. 2008; 519–26.
7. Kerr KM, Popper HH. Pre-invasive lung lesions. *European Respiratory Monograph*. 2007; 12 (39): 37–63.
8. Dacic S. Pulmonary Preneoplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008; 132 (7): 1073–8.
9. Greenberg A, Yee H, Rom W. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory research*. 2002; 3 (1): 1–10.
10. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia — sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology*. 2009; 54 (1): 43–54.
11. Denisov EV, Schegoleva AA, Gervas PA, Ponomaryova AA, Tashireva LA, Boyarko VV, et al. Premalignant lesions of squamous cell carcinoma of the lung: The molecular make-up and factors affecting their progression. *Lung Cancer*. 2019; 135: 21–28.
12. Pankova OV, Denisov EV, Ponomaryova AA, Gerashchenko TS, Tuzikov SA, Perelmutter VM. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumor Biology*. 2016; 37 (3): 3599–607.
13. Pankova OV, Tashireva LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Pismenny DS, et al. Premalignant changes in the bronchial epithelium are prognostic factors of distant metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Frontiers in Oncology*. 2021; 11: 771802. DOI: 10.3389/fonc.2021.771802.
14. Pankova OV, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Tashireva LA, Gerashchenko TS, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with intraoperative radiotherapy is effective to prevent recurrence in high-risk non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Translational Lung Cancer Research*. 2020; 9 (4): 988–99. DOI: 10.21037/tlcr-19-719.
15. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS. *The AJCC Cancer staging manual*. Eight Edition: Springer Nature. 2017.
16. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *International Agency for Research on Cancer. Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10 (9): 1243–60.
17. Savenkova OV, Zavyalova MV, Bychkov VA, Choinzonov EL, Perelmutter VM. Svyaz' ehkspressii matriksnyx metalloproteinaz s morfologicheskoy geterogennost'yu, differencirovkoj opuxoli i limfogennym metastazirovaniem ploskokletочноj karcinomy gortani. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015; 1: 51–58. Russian.
18. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology*. 2015; 26 (2): 259–71.