

На правах рукописи



Дурова Анастасия Алексеевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ОПУХОЛИ
ПО ВОЗДУШНЫМ ПРОСТРАНСТВАМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Миллер Сергей Викторович

доктор медицинских наук

Завьялова Марина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Козлов Вадим Викторович

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, доцент

Казачков Евгений Леонидович

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта: <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



А.А. Медведева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак легкого занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и первое место в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований, независимо от пола пациентов (Каприн А.Д., 2024). Общепризнанными факторами прогноза при раке легкого являются стадия заболевания, размер первичной опухоли, морфологическая форма, степень дифференцировки, лимфоваскулярная, перинеуральная инвазия, инвазия в висцеральную плевру, лимфогенные и гематогенные метастазы (Li Y. et al., 2023; Detterbeck F.C. et al., 2024; Ding Y. et al., 2025).

В клинической практике чаще всего встречается немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), при котором для выбора дальнейшей тактики лечения пациентов необходимо определение морфологической формы новообразования, оценки уровня PD-L1, и при аденокарциноме исследовать активирующие мутации EGFR, транслокации ALK, транслокации ROS1, мутации BRAF V600E, экспрессии PD-L1 (Лактионов К.К., 2024).

Больные с 0–IIIA стадиями НМРЛ считаются операбельными, а для пациентов с I–IIA стадиями может быть выполнено только хирургическое лечение без адъювантной химиотерапии. Однако у данной группы пациентов могут возникать рецидивы, связанные в том числе с распространением опухоли по воздушным пространствам (spread through hair spaces – STAS) (Travis W.D. et al., 2024).

Распространение опухоли по воздушным пространствам в большей степени было связано с риском местного и локорегионального рецидива после клиновидной резекции, в меньшей степени после сегментэктомии и реже всего после лобэктомии. В случаях с отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам риск рецидива не зависел от объема выполненного оперативного вмешательства (Vaghjiani R.G., 2020). STAS – это наличие опухолевых клеток в просветах альвеол за пределами края опухоли. Длительное время такую морфологическую картину считали артефактом и связывали исключительно с механическим распространением опухолевых клеток во время оперативного вмешательства или во время вырезки операционного материала (Kim M. et al., 2019).

В настоящее время распространение по воздушным пространствам рассматривается как критерий инвазии, ассоциированный с высоким риском рецидивов у больных с НМРЛ на ранней стадии после резекции легкого (Zombori T. et al., 2020; Kumbasar U. et al., 2022). Однако большинство исследований посвящено изучению аденокарциномы легкого. Наличие распространения опухоли по воздушным пространствам у больных с аденокарциномой легкого было ассоциировано с сокращением сроков общей и безрецидивной выживаемости после сегментарной резекции (Zombori-Toth N. et al., 2023). Было показано, что больные НМРЛ с положительным STAS имели худшую безрецидивную и общую выживаемость. При этом при I, IA или IB стадиях не было различий в безрецидивной и общей выживаемости между группами после сегментарной резекции или после лобэктомии. Адъювантная химиотерапия не улучшила результаты по безрецидивной и общей выживаемости у больных с IB стадией НМРЛ с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (Ху К. et al., 2023). Ряд авторов настойчиво рекомендуют его включение в девятое издание классификации TNM рака легких (Travis W.D., 2024).

Таким образом, распространение опухоли по воздушным пространствам признано перспективным морфологическим параметром, требующим углубленного изучения.

Степень разработанности темы

С учетом того, что распространение опухоли по воздушным пространствам оказалось стойко ассоциированным с высоким риском рецидивирования после сегментарной резекции, у больных с начальными стадиями рака легких, возникла потребность в изучении биологической характеристики этого явления.

Имеются сведения о связи распространения опухоли по воздушным пространствам с гистологическим подтипом аденокарциномы, размером, степенью дифференцировки первичной опухоли, с некоторыми мутациями ALK и PD-L1 статусом первичной опухоли (Zhou J. et al., 2023; Cao H. et al., 2025).

Hashinokuchi A. et al. классифицировали распространение опухоли по воздушным пространствам на ограниченное (с максимальным расстоянием распространения менее или равным 1000 мкм) и расширенное (с максимальным расстоянием распространения более 1000 мкм). При расширенном распространении опухоли по воздушным пространствам чаще обнаруживалась более продвинутая стадия заболевания, сосудистая инвазия, более короткий срок общей и безрецидивной выживаемости (Hashinokuchi A. et al., 2023).

В настоящее время появились сведения о более широком значении STAS. Jung W. et al. исследовали прогностическую значимость распространения опухоли по воздушным пространствам после лобэктомии в зависимости от стадии заболевания pT1b-cN0M0 или pT2aN0M0. Согласно полученным результатам, наличие распространения опухоли по воздушным пространствам увеличивало риск рецидива у больных с аденокарциномой легкого стадии pT1b-cN0M0 после лобэктомии так же, как у пациентов с pT2aN0M0 (Jung W. et al., 2022).

В то же время часть исследователей указывают на неоднозначное влияние STAS на прогноз заболевания. Nicotra S. et al. было проведено ретроспективное исследование 427 случаев с инвазивной аденокарциномой легкого стадии cT1a-cT2b после резекции легкого, при этом частота рецидивов и общая выживаемость не различалась в группах больных с наличием или отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам. Большие сроки общей выживаемости наблюдались в случаях с TILs > 10 % и PD-L1 $\geq$ 1 % (Nicotra S. et al., 2024).

Имеются данные о связи STAS с пролиферативной активностью HMPЛ. В то же время связь этого признака с прогнозом также неоднозначна. По данным ряда авторов у пациентов с аденокарциномой легких с плохим исходом ассоциируется высокий процент экспрессии Ki67, а у больных с плоскоклеточным раком – низкий процент экспрессии Ki67. Кроме того, низкая пролиферативная активность при плоскоклеточном раке легкого связана с большим потенциалом эпителиально-мезенхимального перехода, иммуносупрессивным микроокружением, ангиогенезом и большей частотой метастазирования (Yang Y. et al., 2024; Ye G. et al., 2025).

В последнее время в связи появлением искусственного интеллекта открылись новые возможности автоматизированного анализа гистологических препаратов для определения распространения опухоли по воздушным пространствам. С целью объективизации диагностики этого признака проводится разработка программ для анализа, оцифрованного методом полного сканирования стекол материала путем глубокого обучения, например, «STASNet». Часть из таких программ внедряются в патологическую практику, что повышает эффективность обнаружения распространения опухоли по воздушным пространствам (Feng Y. et al., 2024; Kim P.J. et al., 2024; Ma X. et al., 2025; Lu C.W. et al., 2024).

Серьезной проблемой, ограничивающей эффективное использование информации о наличии STAS, является возможность его диагностики только по операционному материалу. Это обстоятельство не позволяет планировать объем оперативного вмешательства с учетом данного признака. Chen L.W. et al. (2024) была разработана модель для прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам на основании результатов компьютерной томографии. Чувствительность и специфичность прогностической модели в первой когорте составила 86,75 % и 62,60 %, а во второй – 83,33 % и 63,90 % соответственно. Однако специфичность предлагаемой модели была невысокой для внедрения в повсеместную практику онкологических учреждений.

Таким образом, большие усилия предпринимаются для объективизации диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам в клинической практике. Имеется потребность в изучении биологических свойств опухолевой ткани в зоне распространения по воздушным пространствам и уточнения прогностической значимости STAS при раке легкого II–III стадий, включая плоскоклеточный рак.

Цель исследования

Изучить ассоциацию распространения опухоли по воздушным пространствам с основными клинико-морфологическими параметрами НМРЛ.

Задачи исследования

1. Исследовать клинико-морфологические особенности первичной опухоли с учетом гистотипа новообразования в группах больных НМРЛ с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам.
2. Оценить особенности пролиферативной активности опухолевых элементов в группах с наличием распространения по воздушным пространствам и без такового, сравнить пролиферативную активность в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам и в опухоли в целом.
3. Исследовать клеточный состав воспалительного инфильтрата в строме и паренхиме первичной опухоли и PD-L1 статус новообразования в группах больных НМРЛ с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам.
4. Изучить ассоциацию распространения опухоли по воздушным пространствам с лимфогенным метастазированием при НМРЛ.
5. Построить математическую модель для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам у больных НМРЛ.
6. Построить математическую модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования у больных НМРЛ с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам.

Научная новизна

Впервые показано, что степень распространения опухоли по воздушным пространствам различается в зависимости от гистотипа первичной опухоли. Пролиферативная активность НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом.

Впервые выявлено, что при плоскоклеточном раке легкого в группе больных с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам количество CD3+

лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхимы опухоли меньше в сравнении с группой больных с отсутствием такового.

Впервые показано, что вероятность распространения опухоли по воздушным пространствам ассоциирована с наличием CD68+ макрофагов и количеством CD4+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхиматозного компонента и со степенью злокачественности новообразования. Закономерность подтверждена математической моделью.

Впервые разработана математическая модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования для больных с аденокарциномой легкого после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, включающая такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволяют расширить представления об особенностях течения НМРЛ в зависимости от распространения опухоли по воздушным пространствам.

Фундаментальную значимость работы составляют данные о сопряженности распространения опухоли по воздушным пространствам с пролиферативной активностью, морфологическими особенностями, воспалительной инфильтрацией и гематогенным метастазированием НМРЛ.

Практическое значение результатов связано с возможностью предсказывать наличие распространения опухоли по воздушным пространствам в предоперационном периоде у больных НМРЛ. Математическая модель, решающая эту задачу, включает наличие CD68+ макрофагов и количество CD4+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхиматозного компонента опухоли, а также степень злокачественности новообразования. Математическая модель может быть использована для определения объема операции при T1a–T1c.

Практическую значимость работы обуславливают также данные о возможности предсказывать риск развития гематогенного метастазирования у больных с аденокарциномой легкого после радикальных резекций с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, благодаря использованию математической модели, включающей такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основана на современных представлениях о распространении опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ. Медицинская документация использовалась для составления базы данных. В работе осуществлялся морфологический анализ срезов опухолевой ткани с установлением гистотипа, особенностей морфологического строения, степени дифференцировки первичной опухоли, наличия и вида распространения опухоли по воздушным пространствам. В качестве высокотехнологичного метода выполнялось иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии Ki67 и PD-L1 в опухолевых клетках, экспрессии CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 в клетках

воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичной опухоли. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Критерий хи-квадрат (χ^2) использовался для сравнения частоты выявления признаков. Критерий Шапиро-Вилка применялся для проверки нормальности распределения. При ненормальном распределении оценка достоверности различий медиан количественных признаков для сравнения двух независимых групп осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, сравнение нескольких независимых групп выполнялось с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространение опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ ассоциировано с особенностями воспалительной инфильтрации паренхиматозного компонента и со степенью дифференцировки первичной опухоли.
2. Пролиферативная активность НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом.
3. Гематогенное метастазирование при аденокарциноме легкого ассоциировано с распространением опухолевых элементов по воздушным пространствам.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, применением современного оборудования и высокотехнологичных методов исследования (морфологических и иммунологических), корректной статистической обработкой полученных данных.

Апробация материалов диссертации

Результаты диссертационного исследования изложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире», г. Санкт-Петербург, 25–26 декабря 2020 года; на III Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородин, г. Новосибирск, 22 марта 2022 года; на конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины», г. Томск, 26–27 мая 2022 года; XVI Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2025», г. Новосибирск, 17 апреля 2025 года.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации – 3.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в поиске и изучении имеющейся по теме диссертационного исследования литературы, самостоятельном выполнении морфологического и иммуногистохимического исследования, проведении статистической обработки и анализе данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из трех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение. Работа содержит 65 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 125 источников, из них: 2 – отечественных и 123 – зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 88 пациентов с НМРЛ T1–3N0–1M0, стадии IA–IIIA. Больные в период с 2014 по 2019 годы получали комбинированное лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (8-е издание, 2017 г.). Гистологический тип опухоли устанавливался на основании классификации Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2021 г.). Выполнялась реклассификация. В исследование включали только случаи с инвазивной немущинозной аденокарциномой или с плоскоклеточной карциномой с центральной локализацией процесса. Операция выполнялась в объеме лобэктомии или пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. После операции 69 больным НМРЛ стадии IB–IIIA по стандартным показаниям проводилась адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел, 19 пациентов с НМРЛ стадии IA адъювантной химиотерапии не получали.

Оценивался операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные в соответствии с выполненным объемом операции лимфатические узлы. Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала осуществлялась с помощью автомата для гистологической проводки (Leica, Германия).

Критериями включения являлись: операбельный рак легкого стадии IA–IIIA; случаи с N0 и с N1; центральный рак легкого; гистологический тип, соответствующий инвазивной немущинозной аденокарциноме или плоскоклеточной карциноме легкого; отсутствие неадъювантной химиотерапии или адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел; согласие пациента на включение в исследование.

Критериями исключения являлись: наличие активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) или перестроек в гене ALK; наличие отдаленных метастазов во время выполнения оперативного вмешательства; другие гистологические типы; наличие неадъювантной химиотерапии; наличие иммунотерапии; первично-множественные злокачественные новообразования; наличие хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, документированных клинически; отказ пациента от включения в исследование.

Возраст пациентов составил 50,0 [54,0; 65,0] лет. Большую часть выборки составляли больные мужского пола. Опухоли с T1 встречались в 32% случаев, случаи с T2 составляли 39 % и T3 – 29 % наблюдений. Аденокарцинома была верифицирована у 44 % больных,

плоскоклеточная карцинома – у 56 %. Доминировали опухоли с умеренной степенью дифференцировки (Grade 2). В 56 % наблюдений состояние лимфоузлов соответствовало критерию N0, в 44% – N1 (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых больных НМРЛ легкого

№ п/п	Параметр	Значение
Пол, а.ч. (%)		
1	Мужской	74/88 (84 %) $p_2 = 0,001$
2	Женский	14/88 (16 %)
T, а.ч. (%)		
3	T1	28/88 (32 %)
4	T2	34/88 (39 %)
5	T3	26/88 (29 %)
N, а.ч. (%)		
6	N0	49/88 (56 %)
7	N1	39/88 (44 %)
Стадия, а.ч. (%)		
8	IA (T1cN0M0)	19/88 (22 %)
9	IB (T2aN0M0)	14/88 (16 %)
10	IIБ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	45/88 (51 %) $p_8 = 0,001$ $p_9 = 0,001$ $p_{11} = 0,001$
11	IIIA (T3N1M0)	10/88 (11 %)
Степень дифференцировки, а.ч. (%)		
12	Grade 1	13/88 (15 %)
13	Grade 2	50/88 (57 %) $p_{12} = 0,001$ $p_{14} = 0,001$
14	Grade 3	25/88 (28 %)
Гистотип опухоли, а.ч. (%)		
11	Аденокарцинома	39/88 (44 %)
12	Плоскоклеточный рак	49/88 (56 %)
Объем операции, а.ч. (%)		
13	Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	85/88 (97 %)
14	Пульмонэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	3/88 (3 %)

Методы исследования

Изготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием ротационного микротомы HM300 (ThermoFisherScientific, США) и водяной бани для расправления срезов Leica HI1210 (Leica, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автомата для окрашивания (ShandonVaristainGemini, США). Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа AxioScope A1 (CarlZeiss, Германия).

Для уточнения гистотипа опухоли проводилось иммуногистохимическое исследование по стандартной методике с использованием иммуногистостейнера Bond-maX (Leica, Германия). Применялись антитела к TTF (клон SPT24, Leica), и к p40 (клон ZR8, CellMarque).

Оценивали морфологическое строение первичной опухоли. Методом полного сканирования стекол (WSI) оцифровывали гистологические препараты. Использовалась

автоматизированная система Pannoramic MIDI. Программное обеспечение SlideViver V2.8. с применением многомодульной платформы Quant Center (3D HISTECH, Венгрия) использовалось для изучения оцифрованных срезов.

В случаях с аденокарциномой в ткани первичной опухоли выделяли шесть типов структур паренхиматозного компонента: стелющийся – структуры, представленные атипичными клетками кубической формы, выстилающими изнутри альвеолы; ацинарный – округлые или овальные железы, образованные атипичными клетками; папиллярный – сосочковые структуры с фиброваскулярной ножкой, выстланные атипичными кубовидными или цилиндрическими клетками; микропапиллярный – мелкие сосочки с отсутствием фиброваскулярной ножки; солидный – крупные поля и гнезда опухолевых клеток; одиночные опухолевые клетки – одиночные опухолевые клетки, располагающиеся в строме.

В случаях с плоскоклеточной карциномой в ткани первичной опухоли выделяли пять типов структур паренхиматозного компонента: ороговевающий – поля, тяжи и ячейки, состоящие из атипичных клеток с ороговением; шиповатый – поля, тяжи и ячейки, состоящие из атипичных клеток шиповатого типа без ороговения; базалоидный – поля, тяжи и ячейки, состоящие из атипичных клеток базалоидного типа; полиморфный – поля, тяжи и ячейки, состоящие из атипичных клеток с резко выраженным полиморфизмом; одиночные опухолевые клетки – одиночные опухолевые клетки, располагающиеся в строме.

Определялось наличие и процент разных типов структур в паренхиматозном компоненте новообразования как в случаях с аденокарциномой, так и в случаях с плоскоклеточной карциномой. Оценивали степень дифференцировки опухоли: Grade 1 – высокая; Grade 2 – умеренная; Grade 3 – низкая. В случаях с аденокарциномой к Grade 1 относили опухоли со стелющимся паттерном, к Grade 2 – с ацинарным и папиллярным паттерном, к Grade 3 – с микропапиллярным и солидным паттерном. В случаях с плоскоклеточной карциномой к Grade 1 относили опухоли с ороговением, к Grade 2 – опухоли, состоящие из полей, тяжей и ячеек, построенных атипичными клетками шиповатого типа без ороговения, к Grade 3 – опухоли, состоящие из полей, тяжей и ячеек, построенных атипичными клетками базалоидного или полиморфного типа без ороговения.

Выраженность стромы опухоли определялась 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.

В ткани легкого, прилежащей к основному опухолевому узлу, определяли наличие фрагментов опухоли и отдельных опухолевых клеток. В случаях с их обнаружением констатировали наличие распространения опухоли по воздушным пространствам. Устанавливали вид распространения: при распространении на расстоянии менее или равном 1000 мкм – ограниченное, при распространении на расстоянии более 1000 мкм – обширное. В зависимости от наличия распространения НМРЛ по воздушным пространствам было сформировано 2 группы больных:

- 1) с отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам (n = 57);
- 2) с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (n = 31).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием антител к Ki67 (клон SP6, CellMarque). Оценка экспрессии Ki67 осуществлялась в оцифрованных методом WSI срезах с применением автоматизированной системы Pannoramic MIDI с программным обеспечением SlideViver V2.8. и применением многомодульной платформы QuantCenter (3D HISTECH, Венгрия). Подсчитывался процент опухолевых клеток с позитивной ядерной

экспрессией Ki67 в опухолевой ткани в общем и отдельно в зоне распространения по альвеолам.

В ткани первичной опухоли исследовалась воспалительная инфильтрация. Для изучения состава воспалительного инфильтрата выполнялось иммуногистохимическое исследование.

В строме первичного опухолевого узла подсчитывалось количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 при увеличении $\times 400$ в 10 полях зрения. Подсчитывали количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, располагающихся между клетками паренхиматозных структур опухоли на 1000 опухолевых клеток. Определяли коэффициент соотношения количества клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD4 к количеству клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD8. Нормальными значениями считали коэффициент от 1,2 до 2,5. Значения меньше 1,2 считали снижением, а больше 2,5 – повышением иммунного ответа.

Для изучения экспрессии PD-L1 в опухоли применяли антитела к PD-L1 (клон 22C3, DAKO). Оценка экспрессии выполнялась при наличии в исследуемом срезе 100 и более опухолевых клеток путем выявления полного или частичного окрашивания PD-L1 на мембране опухолевых клеток. Расчет выполнялся по формуле: Tumour Proportion Score (TPS) = % живых PD-L1(+) опухолевых клеток с полным или частичным окрашиванием мембраны любой интенсивности. При TPS < 1 % экспрессию PD-L1 считали негативной; при TPS 1 – 49 % – слабопозитивной; при TPS $\geq$ 50 % – высокой. В качестве контроля использовалась ткань миндалин. Позитивным контролем считали выявление сильно-позитивной реакции в эпителии крипт, слабой или умеренно позитивной реакции в макрофагах герминативных центров и негативной реакции в эндотелии, фибробластах и поверхностном эпителии.

В лимфоузлах оценивалось наличие метастатического поражения, подсчитывалось общее количество исследованных лимфоузлов, количество и процент лимфоузлов, пораженных метастазами.

Срок наблюдения за больными с момента постановки диагноза составил 5 лет (60 месяцев). Анализировались истории болезни и амбулаторные карты больных. Уточнение наличия на момент обращения или возникновения в процессе динамического наблюдения отдаленного метастазирования выполнялось с использованием инструментальных методов: ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

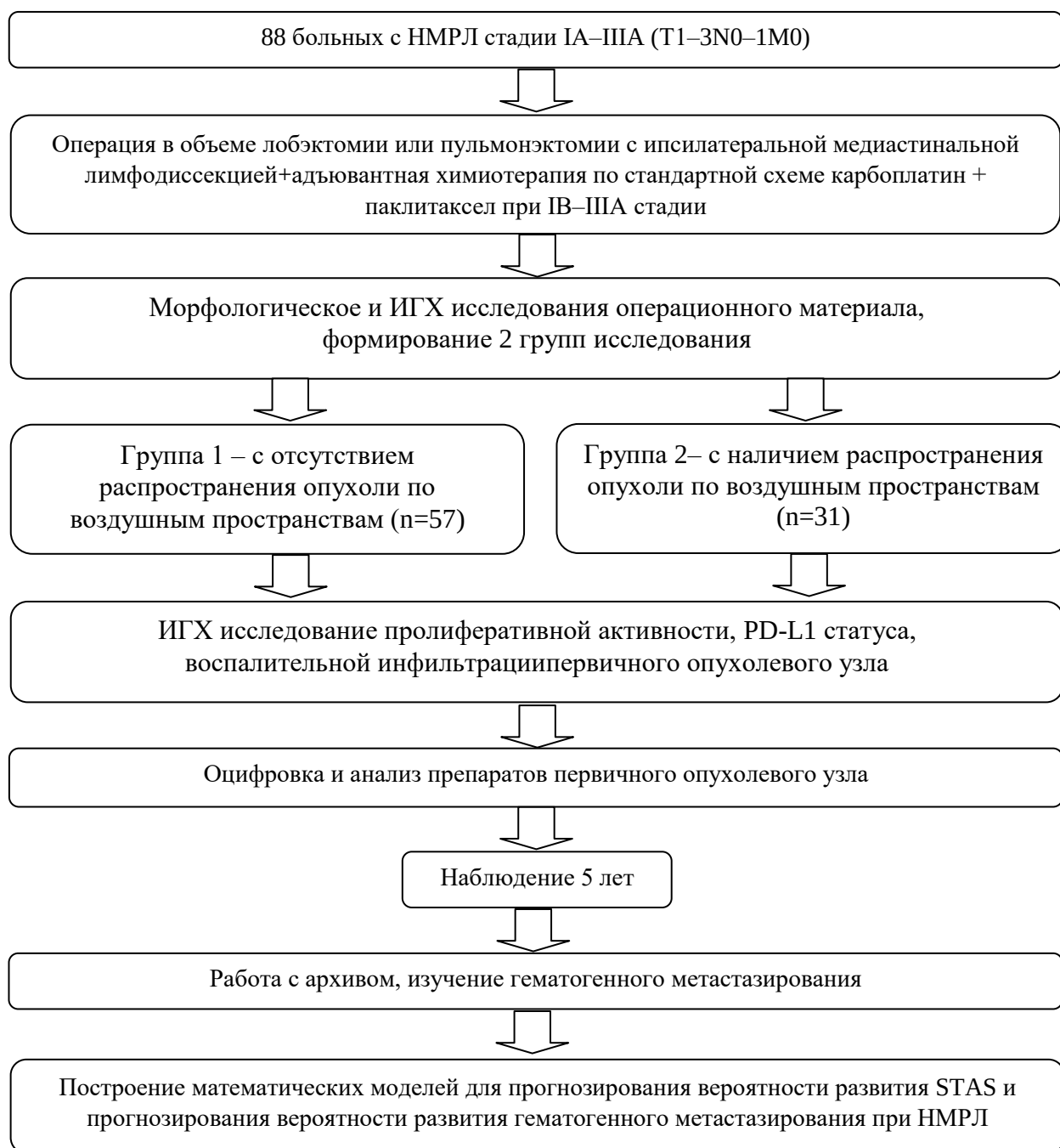


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программного обеспечения STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Проверка нормальности распределения показателей осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Вилка. Учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, оценка достоверности различий медиан для сравнения двух независимых групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, сравнение нескольких независимых групп выполнялось с использованием теста Краскела-Уоллиса, Т-критерия независимых выборок. Для определения силы и направления корреляционных связей использовался корреляционный анализ Спирмена. Сравнение частоты выявления признаков выполнялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для оценки выживаемости использовались кривые

Каплан-Мейера и log-rank критерий. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика клинико-морфологических параметров НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам. Распространение опухоли по воздушным пространствам обнаруживалось у 31 (35 %) больных НМРЛ. Возраст, пол пациентов, критерий Т, гистотип опухоли не различались в случаях с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам. В то же время в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам чаще обнаруживалась низкая степень дифференцировки опухоли (Grade 3), а также метастатическое поражение лимфоузлов в сравнении со случаями, когда распространения опухоли по воздушным пространствам не было (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика клинико-морфологических параметров НМРЛ в группах с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		p
	нет (n = 57)	есть (n = 31)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	59,0 [54,0; 64,0]	61,0 [55,0; 65,0]	0,337
Пол, количество больных, а.ч. (%)			
Мужской	49/57 (86 %)	25/31 (81 %)	0,515
Женский	8/57 (14 %)	6/31 (19 %)	
Гистотип опухоли, а.ч. (%)			
Аденокарцинома	26/57 (45%)	13/31 (42%)	0,740
Плоскоклеточный рак	31/57 (55%)	18/31 (58%)	
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	10/57 (17 %)	3/31 (9 %)	0,002
Grade 2	38/57 (67 %)	12/31 (39 %)	
Grade 3	9/57 (16 %)	16/31 (52 %)	
Критерий Т, количество больных, а.ч. (%)			
T1	19/57 (33 %)	9/31 (29 %)	0,647
T2	20/57 (35 %)	14/31 (45 %)	
T3	18/57 (32 %)	8/31 (26 %)	
Критерий N, количество больных, а.ч. (%)			
N0	37/57 (65 %)	12/31 (39 %)	0,018
N1	20/57 (35 %)	19/31 (61 %)	

Гематогенные метастазы в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам обнаруживались в 10 % наблюдений, из них гематогенные метастазы в 33,3 % локализовались в головном мозге, в 33,3 % обнаруживалось множественное метастатическое поражение с локализацией в легких и костях и в 33,4 % – множественное метастатическое поражение с локализацией в костях и головном мозге. Наличие и локализация гематогенных метастазов в случаях с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам не различались. Также не было обнаружено различий и в частоте местных рецидивов. В группе больных с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам местный рецидив возник лишь в 1 (3 %) случае. Связи объема операции со стадией заболевания не было обнаружено.

Представляло интерес изучение клиническо-морфологических особенностей опухолевого процесса при распространении опухоли по воздушным пространствам в группах больных с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком.

В группе пациентов с аденокарциномой в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такого распространения определялся больший возраст больных (соответственно: 63,0 [60,0; 67,0] и 59,0 [54,0; 62,0]; $p = 0,023$), обнаруживался меньший процент ацинарных структур в паренхиматозном компоненте опухоли (соответственно: 30,0 [9,0;50,0] и 75,0 [35,0; 92,5]; $p = 0,023$), меньшее количество лимфоузлов с метастазами (соответственно: 1,0 [1,0; 2,0] и 3,0 [2,0; 5,0]; $p = 0,003$) и меньший процент лимфоузлов с метастазами (соответственно: 33,0 [25,0; 50,0] и 91,5 [71,0; 100,0]; $p = 0,019$).

В группе больных с распространением опухоли по воздушным пространствам гематогенные метастазы были обнаружены лишь в одном случае, при этом регистрировалось множественное поражение с вовлечением в метастатический процесс костей и головного мозга. Также в группе больных с распространением опухоли по воздушным пространствам только в одном случае был обнаружен местный рецидив заболевания. Связи с объемом операции не было обнаружено.

В группе больных с плоскоклеточной карциномой легких в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такого в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла реже обнаруживался шиповатый тип структур (соответственно: 61 % и 87 %; $p = 0,036$) и выявлялся больший процент структур базалоидного типа (соответственно: 97,0 [95,0;100,0] и 30,0 [20,0; 85,0]; $p = 0,039$), первичная опухоль чаще имела низкую степень дифференцировки (соответственно: 56 % и 13 %; $p = 0,004$), чаще выявлялось метастатическое поражение лимфоузлов (соответственно: 67 % и 32 %; $p = 0,019$). Частота гематогенного метастазирования не различалась в случаях с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам. При распространении опухоли по воздушным пространствам рецидивов не возникало. Связи с объемом операции не было обнаружено.

Изучение вида распространения опухоли по воздушным пространствам показало, что в случаях с плоскоклеточным раком чаще обнаруживалось ограниченное распространение, а в случаях с аденокарциномой – массивное. Другие клинко-морфологические параметры не различались в группах с ограниченным или обширным распространением опухоли по воздушным пространствам. Связи с объемом выполненной перации не было обнаружено (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика клинко-морфологических параметров НМРЛ при разных видах распространения опухоли по воздушным пространствам

Параметр	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		p
	ограниченное (n=16)	обширное (n=15)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	61,0 [53,5; 67,0]	61,0 [57,0; 65,0]	0,707
Пол, количество больных, а.ч. (%)			
Мужской	14/16 (87 %)	11/15 (73 %)	0,318
Женский	2/16 (13 %)	4/15 (27 %)	
Гистотип опухоли, а.ч. (%)			
Аденокарцинома	4/16 (25 %)	9/15 (60 %)	0,048
Плоскоклеточный рак	12/16 (75 %)	6/15 (40 %)	
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	1/16 (6 %)	2/15 (13 %)	0,728
Grade 2	7/16 (44 %)	5/15 (34 %)	

Параметр	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		
	ограниченное (n=16)	ограниченное (n=16)	
Grade 3	8/16 (50 %)	8/15 (53 %)	
Критерий T, количество больных, а.ч. (%)			
T1	3/16 (19 %)	6/15 (40 %)	0,226
T2	7/16 (44 %)	7/15 (47 %)	
T3	6/16 (37 %)	2/15 (13 %)	
Критерий N, количество больных, а.ч. (%)			
N0	7/16 (44 %)	5/15 (34 %)	0,552
N1	9/16 (56 %)	10/15(66 %)	
Количество лимфоузлов с метастазами, Me [Q1; Q3]	2,0 [1,0; 3,0] (n = 9)	1,5 [1,0;4,0] (n = 10)	0,838
Наличие гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Нет	15/16 (94 %)	13/15 (87 %)	0,505
Есть	1/16 (6 %)	2/15 (13 %)	
Рецидивы	1/16 (6 %)	0/15 (0 %)	0,325
Объем операции, количество больных, а.ч. (%)			
Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	15/16 (94 %)	15/15 (100 %)	0,325
Пулumonэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	1/16 (6 %)	0/15 (0 %)	

Пролиферативная активность первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам. Пролиферативная активность опухоли была выше в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового как в случаях с аденокарциномой (соответственно: 65,5 [54,5; 75,9] и 20,5 [8,0; 30,3]; $p = 0,001$), так и с плоскоклеточным раком (соответственно: 71,3 [62,6; 82,6] и 37,6 [8,2; 51,5]; $p = 0,001$).

Пролиферативной активности НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам была выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом (соответственно: 79,6 [71,5; 87,5] и 69,7 [60,0; 79,7]; $p = 0,007$).

Изучение процента экспрессии Ki67 в ткани НМРЛ в группах больных с разным видом распространения по воздушным пространствам показало, что более высокая пролиферативная активность в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам наблюдается в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения (соответственно: 84,5 [79,6; 87,6] и 73,4 [66,9; 82,5]; $p = 0,049$).

Достоверных различий пролиферативной активности в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам при разных видах распространения в случаях с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком не было обнаружено.

Воспалительная инфильтрация первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении по воздушным пространствам. Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при НМРЛ не различалось в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам.

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и

паренхимы первичного опухолевого узла не различалось в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам.

При плоскоклеточном раке легкого в группе больных с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам количество CD3+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхимы опухоли было меньшим в сравнении с группой больных с отсутствием такового (соответственно: 42,5 [7,0; 100,0] и 145,0 [79,0; 280,0]; $p = 0,004$).

Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам ни в общей группе больных с НМРЛ, ни в группах пациентов с аденокарциномой или плоскоклеточным раком легкого.

Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам. Экспрессия PD-L1 при НМРЛ не различалась в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (таблица 4).

Таблица 4 – Экспрессия PD-L1 при НМРЛ в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Распространение опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	нет (n = 57)	есть (n = 31)
Негативная (TPS < 1%)	40/57 (70 %)	17/31 (54 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49%)	8/57 (14 %)	7/31 (23 %)
Высокая (TPS ≥ 50%)	9/57 (16 %)	7/31 (23 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 2,099$; $p = 0,350$	

Частота выявления распространения опухоли по воздушным пространствам не зависела от наличия экспрессии PD-L1 в группах больных как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточным раке легкого. Не было обнаружено связи экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани и с видом распространения опухоли по воздушным пространствам.

Математические модели для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам и гематогенного метастазирования у больных НМРЛ. Для построения математической модели с целью прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам у больных НМРЛ стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией использовали такие клинико-морфологические параметры, как возраст, пол пациентов, значение критерия T, степень дифференцировки первичной опухоли, значение критерия N, наличие и процент в случаях с аденокарциномой в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла стелящегося, ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и процент в случаях с плоскоклеточным раком в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла ороговевающего, шиповатого, базалоидного, полиморфного типа структур, одиночных опухолевых клеток, количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ лимфоцитов, CD68+ макрофагов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли, экспрессия PD-L1 в паренхиме первичной опухоли.

В результате пошагового анализа удалось разработать математическую модель, в которую вошли такие показатели, как наличие инфильтрации CD68+ макрофагами паренхиматозного компонента первичного опухолевого узла и степень дифференцировки новообразования. При расчете модели использовался количественный признак – количество CD4+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхиматозного компонента первичного опухолевого узла.

Вероятность распространения опухоли по воздушным пространствам:

$$P = eY / (1 + eY),$$

где P – вероятность распространения опухоли по воздушным пространствам; e – основание натурального логарифма.

Уравнение регрессии в показателе экспоненты имеет вид:

$$Y = (2,239 + 17,000 * X_1 - 19,287 * X_2),$$

где X₁ – наличие инфильтрации CD68+ макрофагами паренхиматозного компонента первичного опухолевого узла (1 – нет, 2 – есть); X₂ – степень дифференцировки первичного опухолевого узла (1 – Grade 1; 2 – Grade 2; 3 – Grade 3).

При вероятности P ≥ 50 % определяется высокая вероятность распространения опухоли по воздушным пространствам, при вероятности P < 50 % – низкая вероятность распространения опухоли по воздушным пространствам. Степень достоверности модели $\chi^2 = 1799,528$; p < 0,001. Чувствительность составила – 97 %, специфичность – 92 %.

Для построения математической модели для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования у больных НМРЛ стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией использовали такие клиничко-морфологические параметры, как возраст, пол пациентов, значение критерия T, степень дифференцировки первичной опухоли, значение критерия N, наличие и процент в случаях с аденокарциномой в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла стелющегося, ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и процент в случаях с плоскоклеточным раком в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла ороговевающего, шиповатого, базалоидного, полиморфного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и вид распространения опухоли по воздушным пространствам, количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ лимфоцитов, CD68+ макрофагов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли, экспрессия PD-L1 в паренхиме первичной опухоли.

В результате пошагового анализа удалось разработать математическую модель, в которую вошли такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий T, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла. При расчете модели использовался количественный признак – процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли.

Вероятность развития гематогенного метастазирования определяется по формуле:

$$P = eY / (1 + eY),$$

где P – вероятность развития гематогенного метастазирования; e – основание натурального логарифма.

Уравнение регрессии в показателе экспоненты имеет вид:

$$Y = (2,462 + 3,958 * X_1 - 2,943 * X_2 - 5,531 * X_3 - 10,909 * X_4 - 0,003 * X_5),$$

где X_1 – наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (1 – нет, 2 – есть); X_2 – критерий T (1 – T1, 2 – T2, 3 – T3); X_3 – критерий N (0 – N0; 1 – N0-1); X_4 – степень дифференцировки первичного опухолевого узла (1 – Grade 1; 2 – Grade; 3 – Grade 3); X_5 – наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли (1 – нет, 2 – есть).

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокая вероятность гематогенного метастазирования, при вероятности $P < 50\%$ – низкая вероятность гематогенного метастазирования. Степень достоверности модели $\chi^2 = 664,730$; $p < 0,001$. Чувствительность составила – 99 %, специфичность – 88 %.

Выявленные закономерности не различались в группах больных с наличием и отсутствием адьювантной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространение опухоли по воздушным пространствам принято рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического признака, ассоциированного с высоким риском рецидивов после секторальной резекции легкого у больных НМРЛ I–IIA стадии (Akcam T.I. et al., 2024).

Изучение клинико-морфологических особенностей НМРЛ стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией в зависимости от наличия и вида распространения опухоли по воздушным пространствам позволило подтвердить ряд уже известных закономерностей. Так, у больных НМРЛ, независимо от гистотипа, в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового первичная опухоль чаще имела низкую степень дифференцировки и чаще обнаруживалось метастатическое поражение лимфоузлов. Подобные результаты были получены в исследованиях Zhou J. et al., 2023 и Cao H. et al., 2025, где говорится о связи распространения опухоли по воздушным пространствам со степенью дифференцировки первичной опухоли (Zhou J. et al., 2023; Cao H. et al., 2025) и в исследованиях AlvarezMoreno J.C. et al., Jian W. et al., Pyo J.S. et al., He H. et al., Li Y. et al., 2023), где указывается на связь STAS с наличием лимфогенного метастазирования, соответствующего критерию pN2 (Alvarez Moreno J.C. et al., 2021; Jian W. et al., 2020; Pyo J.S. et al., 2022; He H. et al., 2024; Li Y. et al., 2024).

Данная закономерность демонстрирует связь распространения опухоли по воздушным пространствам с более агрессивным биологическим потенциалом НМРЛ и позволяет относить STAS к неблагоприятным прогностическим параметрам не только по отношению к риску возникновения рецидивов после секторальной резекции легкого у больных с начальными стадиями рака легкого, но и применять его для прогнозирования неблагоприятного течения опухолевого процесса у значительного числа пациентов с распространенными стадиями рака легкого, независимо от гистотипа НМРЛ.

В связи с этим возникла необходимость в изучении биологических свойств опухоли, имеющей склонность к распространению по воздушным пространствам. Одним из таких параметров является пролиферативная активность новообразования. Однако, данные о роли

пролиферативной активности опухолевой ткани в группах больных с разными гистологическими типами НМРЛ неоднозначны. Так, по данным ряда авторов у пациентов с аденокарциномой легких с плохим исходом ассоциируется высокий процент экспрессии Ki67, а у больных с плоскоклеточным раком – низкий процент экспрессии Ki67. Кроме того, низкая пролиферативная активность при плоскоклеточном раке легкого связана с большим потенциалом эпителиально-мезенхиального перехода, иммуносупрессивным микроокружением, ангиогенезом и большей частотой метастазирования (Yang Y. et al., 2024; Ye G. et al., 2025).

В выполненном нами исследовании было обнаружено, что в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам, в сравнении со случаями без такового, пролиферативная активность опухоли выше как в случаях с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком. Кроме того, пролиферативная активность НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом. Более высокая пролиферативная активность в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам наблюдается в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения. Полученные данные имеют фундаментальное значение и расширяют представления о биологических механизмах распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ, независимо от гистотипа новообразования.

Представляет интерес изучение связи распространения опухоли по воздушным пространствам с внутриопухолевой гетерогенностью у больных с разными гистотипами НМРЛ. В настоящее время имеются данные о связи распространения опухоли по воздушным пространствам с доминирующим паттерном аденокарциномы. Считается, что такой вариант распространения опухоли присущ аденокарциномам с преобладанием микропапиллярного или солидного строения (Pyo J.S. et al., 2022; Li Y., Zhou J., 2022; He H., 2024). О связи с особенностями строения плоскоклеточной карциномы речи не идет.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с аденокарциномой легкого в первичной опухоли в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового обнаруживается меньший процент ацинарных структур, а у больных с плоскоклеточным раком – больший процент структур базалоидного типа. Полученные данные расширяют представления о роли внутриопухолевой морфологической гетерогенности в распространении опухоли по воздушным пространствам. Кроме того, нами было выявлено, что степень распространения опухоли по воздушным пространствам различается в зависимости от гистотипа первичной опухоли. Так, в случаях с плоскоклеточным раком чаще обнаруживается ограниченное, а в случаях с аденокарциномой – массивное распространение опухоли по воздушным пространствам. Эти данные указывают на значение межопухолевой гетерогенности в проявлении и выраженности распространения опухоли по воздушным пространствам.

С учетом того, что распространение опухоли по воздушным пространствам ассоциировано с приобретением инвазивного потенциала НМРЛ, важным аспектом считается изучение воспалительной инфильтрации опухоли. Choi S. et al. показали связь распространения опухоли по воздушным пространствам со снижением экспрессии JAK2 и уменьшением CD8⁺ лимфоцитов в ткани первичной опухоли у больных аденокарциномой легкого. Белок JAK2 стимулирует рост и деление клеток, особенно гемопоэтических стволовых клеток. Авторы считают, что снижение экспрессии JAK2, ассоциированное с распространением опухоли по воздушным пространствам, может подавлять CD8⁺

T-лимфоциты при аденокарциноме, что способствует прогрессированию заболевания (Choi S. et al., 2024).

В проведенном нами исследовании было обнаружено, что при плоскоклеточном раке легкого в группе больных с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам количество CD3+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхимы опухоли меньше в сравнении с группой больных с отсутствием такового.

У больных НМРЛ связь PD-L1 статуса первичной опухоли с распространением опухоли по воздушным пространствам не однозначна. В исследованиях Tasnim S. et al. и Zhang X. et al. в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам чаще, в сравнении со случаями с отсутствием такового, обнаруживался отрицательный PD-L1 статус опухоли (Tasnim S. et al., 2024; Zhang X. et al., 2024), в то время как в исследовании Wang S. et al. – позитивный PD-L1 статус (Wang S. et al., 2024). Согласно полученными нами данным, PD-L1 статус первичной опухоли не различался у пациентов с наличием распространения по воздушным пространствам в сравнении с отсутствием такового независимо от гистотипа новообразования.

Одной из актуальных задач, решение которой расширило бы возможности использования информации о наличии распространения опухоли по воздушным пространствам, является разработка метода прогнозирования его наличия в предоперационном периоде. Наличие распространения опухоли по воздушным пространствам пытаются прогнозировать на основании признаков, выявляемых при компьютерной томографии. Chen L.W. et al. (2024) разработали модель для прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам на основании результатов компьютерной томографии. Чувствительность и специфичность прогностической модели в первой когорте составила 86,75 % и 62,60 %, а во второй – 83,33 % и 63,90 % соответственно. Авторы рекомендовали данную модель для предоперационного прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам при ранней стадии аденокарциномы легкого для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, однако специфичность предлагаемой модели была невысокой для внедрения в повсеместную практику онкологических учреждений. Результаты нашего исследования позволяют прогнозировать изучаемый признак по параметрам, определяемым в биопсийном материале у больных НМРЛ с большим уровнем чувствительности (97 %) и специфичности (92 %). Наличие в модели показателей инфильтрации паренхиматозного компонента опухоли, независимо от их типа, таких как наличие CD68+ макрофагов и количество CD4+ лимфоцитов, свидетельствует о существенной роли взаимодействия этих иммунцитов с клетками новообразования.

До сих пор распространение опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ рассматривают как неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный с инвазивными свойствами первичной опухоли, придающими склонность к лимфогенному метастазированию и рецидивированию у больных после сегментарной резекции легкого на ранних стадиях заболевания (Niu Y. et al., 2023; Tan K.S. et al., 2024).

В нашем же исследовании удалось прогнозировать еще и гематогенное метастазирование с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам с охватом более широкого контингента больных. Математическая модель для прогнозирования вероятности отдаленного метастазирования для больных с аденокарциномой легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией включает такие

показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла.

Полученные результаты позволяют расширить представления об особенностях течения НМРЛ в зависимости от распространения опухоли по воздушным пространствам.

Фундаментальную значимость работы составляют данные о сопряженности распространения опухоли по воздушным пространствам с пролиферативной активностью, морфологическими особенностями, воспалительной инфильтрацией и гематогенным метастазированием НМРЛ.

Практическую значимость работы обуславливают данные о возможности предсказывать риск развития гематогенного метастазирования у больных с аденокарциномой легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, благодаря использованию математической модели, включающей такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла (степень достоверности модели $\chi^2 = 664,730$; $p < 0,001$; чувствительность – 99 %, специфичность – 88 %).

ВЫВОДЫ

1. Распространение опухоли по воздушным пространствам сопряжено с низкой степенью дифференцировки опухоли. У пациентов с аденокарциномой легкого снижен процент высокодифференцированных ацинарных структур (соответственно: 30,0 [9,0; 50,0] и 75,0 [35,0; 92,5], в то время как у больных с плоскоклеточным раком легких – чаще обнаруживается больший процент низкодифференцированных структур базалоидного типа (соответственно: 97,0 [95,0; 100,0] и 30,0 [20,0; 85,0]; $p = 0,039$). Степень распространения опухоли по воздушным пространствам различается в зависимости от гистотипа первичной опухоли: в случаях с плоскоклеточным раком чаще обнаруживается ограниченное (75 %), а в случаях с аденокарциномой – массивное распространение опухоли по воздушным пространствам (60 %; $\chi^2 = 3,895$; $p = 0,048$).

2. Опухолевые клетки, в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам обладают более высокой пролиферативной активностью в сравнении с опухолью в целом (соответственно: 79,6 [71,5; 87,5] и 69,7 [60,0; 79,7]; $p = 0,007$). При обширном варианте распространения опухоли по воздушным пространствам пролиферативная активность выше, чем при ограниченном варианте распространения (соответственно: 84,5 [79,6; 87,6] и 73,4 [66,9; 82,5]; $p = 0,049$).

3. Иммуно-воспалительная инфильтрация паренхимы опухоли при плоскоклеточном раке ассоциирована с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам. Количество CD3+ лимфоцитов меньше при наличии распространения опухоли по воздушным пространствам, в сравнении с группой больных без такового (соответственно: 42,5 [7,0; 100,0] и 145,0 [79,0; 280,0]; $p = 0,004$).

4. Лимфогенное метастазирование при плоскоклеточном раке легких обнаруживается чаще в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении с группой без такового (соответственно 67% и 32%; $\chi^2 = 5,449$; $p = 0,019$).

5. Математическая модель для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам при немелкоклеточном раке легкого включает наличие инфильтрации паренхиматозного компонента опухоли CD68+ макрофагами, степень дифференцировки новообразования и количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла. Степень достоверности модели $\chi^2 = 1799,528$; $p < 0,001$. Чувствительность – 97 %, специфичность – 92 %.

6. Математическая модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования у больных с аденокарциномой легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией включает такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий T, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла. Степень достоверности модели $\chi^2 = 664,730$; $p < 0,001$. Чувствительность – 99 %, специфичность – 88 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам в предоперационном периоде у больных НМРЛ рекомендуется использовать математическую модель, включающую наличие инфильтрации паренхиматозного компонента опухоли CD68+ макрофагами, степень дифференцировки новообразования и количество CD4+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхиматозного компонента первичного опухолевого узла.

2. При определении риска развития гематогенного метастазирования у больных с аденокарциномой легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, необходимо учитывать в операционном материале наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий T, критерий N, степень дифференцировки, присутствие стелющегося типа структур с последующим применением математической модели, включающей эти признаки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки

EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептора эпидермального фактора роста

JAK2 (Janus Kinase 2) – цитоплазматическая тирозинкиназа

Ki-67 – маркер пролиферативной активности опухоли

M (metastasis) – отдаленные метастазы

Me – медиана

N (nodus) – состояние регионарных лимфатических узлов

p – уровень значимости

PD-L1 (programmed death-ligand-1) – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

STAS (spread through air spaces) – распространение через воздушные пространства альвеол

T (tumor) – размер первичной опухоли

TPS (tumor positive score) – отношение количества PD-L1 позитивных опухолевых клеток к общему количеству опухолевых клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможность прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам / М.В. Завьялова, **А.А. Дурова**, А.В. Завьялов, С.В. Миллер, В.М. Перельмутер // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 27–37.
2. Особенности распространения опухоли по воздушным пространствам у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / М.В. Завьялова, Д.М. Лоос, Д.С. Письменный, **А.А. Дурова**, Е.С. Андрюхова, Е.О. Родионов, С.В. Миллер, С.А. Тузиков, Л.А. Таширева, С.В. Вторушин О.В. Панкова, В.М. Перельмутер // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 25–35. (ИФ 0,662, K2).
3. **Дурова А.А.** Особенности морфологической гетерогенности первичной опухоли при немелкоклеточном раке легкого, ассоциированные с параметрами лимфогенного метастазирования / **А.А. Дурова**, Д.С. Письменный, М.В. Завьялова, Н.В. Крахмаль, И.В. Степанов, С.В. Вторушин, О.Е. Савельева, Е.О. Родионов, В.А. Ерёмин, Е.В. Денисов, О.В. Панкова, В.М. Перельмутер // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2.
4. Возможность прогнозирования течения немелкоклеточного рака легкого с учетом феномена STAS и состояния бронхиального эпителия вне опухоли / Д.М. Лоос, **А.А. Дурова**, Д.С. Письменный, Н.В. Крахмаль // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: Сборник материалов конгресса молодых ученых, Томск, 26–27 мая 2022 года. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2022. – С. 198–200.
5. Особенности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам / А.В. Завьялов, А.А. Андрейченко, М.П. Колчина, **А.А. Дурова** // XVI Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2025» (Новосибирск, 17 апреля 2025 года). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2025. – С. 54–55.