

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук Миллер Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор Завьялова Марина Викторовна

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Рак легкого, факторы прогноза	14
1.2 Связь распространения опухоли по воздушным пространствам с клинико-патологическими параметрами НМРЛ	15
1.3 Биологические свойства НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам	18
1.4 Ассоциация воспалительной инфильтрации с распространением опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ	20
1.5 Ассоциация экспрессии PD-L1 с распространением опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ	24
1.6 Возможность прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ	26
1.7 Возможность интраоперационной диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ	27
1.8 Прогностическое значение распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Материал исследования	35
2.2 Методы исследования	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИ	50
3.1 Характеристика клинико-морфологических параметров НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам	50
3.2 Пролиферативная активность первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам	58
3.3 Воспалительная инфильтрация первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении по воздушным пространствам	65

3.4	PD-L1 статус первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам	110
3.5	Математические модели для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам и гематогенного метастазирования у больных НМРЛ	117
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
	ВЫВОДЫ	126
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	129
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

ВВЕДЕНИЕ

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). Общеизвестными 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–IIA 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).

Распространение опухоли по воздушным пространствам – 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 (Xu K. 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 объём 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 T, 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 Бородина, 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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак легкого, факторы прогноза

Рак легкого занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и первое место в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований, независимо от пола пациентов [1]. Общеизвестными факторами прогноза рака легкого являются такие параметры, как стадия заболевания, размер первичной опухоли, морфологическая форма, степень злокачественности, наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии, инвазии в висцеральную плевру, лимфогенных и гематогенных метастазов [23, 24, 55, 113].

В клинической практике чаще всего встречается НМРЛ, при котором для определения тактики лечения пациентов необходимо выполнение определения морфологической формы новообразования, оценки уровня PD-L1. При аденокарциноме необходимо еще исследование активирующих мутаций EGFR, транслокации ALK, ROS1, мутации BRAF V600E, экспрессии PD-L1[2].

Больные с 0–IIA стадиями НМРЛ считаются операбельными, а для пациентов с I–IIA стадиями может быть выполнено только хирургическое лечение без адъювантной химиотерапии. У таких пациентов могут возникать рецидивы заболевания, в том числе связанные с распространением опухоли по воздушным пространствам [111].

Выявлено, что у больных с наличием распространения 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 [118].

1.2 Связь распространения опухоли по воздушным пространствам с клиничко-патологическими параметрами НМРЛ

Распространение опухоли по воздушным пространствам (spread through hair spaces – 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 [20, 68, 74, 77, 80, 119].

Alvarez Moreno J.C. et al. исследовали у 240 больных НМРЛ связь распространения опухоли по воздушным пространствам с другими клиничко-патологическими параметрами. Авторы показали связь распространения опухоли по воздушным пространствам с локализацией новообразования в правой нижней доле, преимущественно микропапиллярным паттерном аденокарциномы и наличием лимфогенного метастазирования, соответствующего критерию pN2, сделав вывод о том, что этот признак можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического критерия НМРЛ, и рекомендовали указывать его в гистологическом заключении при исследовании операционного материала [22, 21, 57, 88].

Было выявлено, что в группе больных раком легкого с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам чаще встречаются признаки втяжения плевры и нечеткие границы опухоли при компьютерной томографии, более высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, соотношения тромбоцитов к лимфоцитам, индекса системного иммунного воспаления, интерлейкина-6 и С-реактивного белка, а также более низкое соотношение лимфоцитов к моноцитам в анализах крови, чаще первичная опухоль имеет солидное строение [11, 19, 45].

В исследовании Shimomura M. et al. в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам чаще обнаруживались опухоли с большим размером, чаще выявлялась инвазия в висцеральную плевру, лимфоваскулярная инвазия, преимущественно микропапиллярное строение аденокарциномы легкого, был выше коэффициент консолидации опухоли, а также выявлялись более высокие показатели CEA и SUVmax [104].

В ряде исследований было показано, что чаще всего распространение опухоли по воздушным пространствам у больных с аденокарциномой легкого наблюдалось тогда, когда в паренхиматозном компоненте аденокарциномы преобладали микропапиллярные структуры, чаще присутствовала лимфоваскулярная инвазия, инвазия в висцеральную плевру, а также чаще обнаруживались мутации ALK и перестройки ROS1. Кроме того, было выявлено, что в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового отмечались худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости [58, 73, 88].

В исследованиях Cao H. et al. распространение опухоли по воздушным пространствам чаще обнаруживалось в ткани первичной опухоли, обладающей позитивной экспрессией ALK [30].

При изучении ткани первичной опухоли в операционном материале после резекции легкого в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам чаще выявлялся микропапиллярный или солидный гистологический подтип аденокарциномы легкого, внутриопухолевое почкование (внутриопухолевый баддинг) и десмоплазия. Обнаруженные гистологические признаки, ассоциированные с распространением опухоли по воздушным пространствам, могут учитываться при планировании адъювантного лечения больным инвазивной аденокарциномой легкого с учетом риска распространения опухоли по воздушным пространствам и связанных с ним рецидивов [31, 40, 42, 96, 123].

Отмечено более частое наличие внутриопухолевого баддинга у пациентов с аденокарциномой легких I стадии в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам [40, 41, 85, 112].

Обнаружена ассоциация распространения опухоли по воздушным пространствам с отсутствием стелящегося типа структур в паренхиматозном компоненте первичной опухоли, низкой степенью дифференцировки (Grade 3) новообразования, а также более высоким риском развития рецидивов после резекции легкого [78, 91]. Рюо J.S. et al. была отмечена связь распространения опухоли по воздушным пространствам с криброзным паттерном аденокарциномы легкого [14].

Chen X. et al. выявили распространение опухоли по воздушным пространствам в операционном материале пациентов с IA стадией аденокарциномы легкого в 43,9 % случаев. Авторами был выполнен однофакторный анализ, в результате которого была обнаружена связь распространения опухоли по воздушным пространствам с объемом операции, типом лимфодиссекции, микропапиллярным или солидным паттерном. В свою очередь, путем применения многофакторного анализа была установлена связь распространения опухоли по воздушным пространствам с объемом операции и микропапиллярным паттерном первичной опухоли, с общей выживаемостью больных [79].

Isgir B.B. et al. исследовали больных аденокарциномой легкого I стадии, перенесших лобэктомию. Распространение опухоли по воздушным пространствам было диагностировано у 52,8 % пациентов. Распространение опухоли по воздушным пространствам было ассоциировано с низкой степенью дифференцировки новообразования (Grade 3) и сокращением сроков пятилетней безрецидивной выживаемости [16].

При плоскоклеточном раке легких общая выживаемость была ассоциирована с распространением опухоли по воздушным пространствам в комплексе с такими параметрами, как большой размер и развернутая стадия опухоли, инвазия в плевру, инвазия отдельными клетками, отсутствие

ороговения в опухолевой ткани, наличие почкования опухоли, высокий митотический индекс [43]. Курение и размер опухоли могут быть связаны с распространением опухоли по воздушным пространствам [110].

У пациентов с НМРЛ независимыми факторами прогноза могут являться распространение по воздушным пространствам, инвазия в плевру и сосуды, размер опухоли, наличие и локализация метастазов в лимфатических узлы [65, 84, 92].

По данным Shiono S. et al. распространение опухоли по воздушным пространствам наблюдалось у 15,7 % больных НМРЛ и было ассоциировано с размером первичной опухоли 1,7 см и более, рецидивированием и сокращением сроков общей выживаемости в случаях с сегментарной резекцией [102].

В случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам чаще, в сравнении со случаями с отсутствием такового, больные были в возрасте 50 лет или моложе, размер новообразования составлял два сантиметра или больше, при гистологическом исследовании преобладали солидные структуры, иммуногистохимическое исследование свидетельствовало об отрицательном PD-L1 статусе. Кроме того, выявлялись мутации KRAS [13, 72, 83].

1.3 Биологические свойства НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам

Представляет интерес исследование биологических свойств опухолевой ткани при распространении опухоли по воздушным пространствам. В качестве одного из потенциальных биомаркеров распространения опухоли по воздушным пространствам рассматривается экспрессия S100P. Коэкспрессия S100P и TFF1 в опухолевых клетках из зоны распространения опухоли по воздушным пространствам, ассоциирована с сокращением сроков общей выживаемости больных НМРЛ. Исследование межклеточной коммуникации демонстрирует наиболее активированный сигнальный путь TGF β в опухолевых

клетках из зоны распространения опухоли по воздушным пространствам, обладающих коэкспрессией S100P и TTF1 [97, 98, 124].

Guo X. были систематизированы данные о случаях НМРЛ с распространением по воздушным пространствам и диффузной коэкспрессией TTF1 и p40 в одних и тех же опухолевых клетках. Чаще такие опухоли возникали у курящих мужчин старшего возраста, имели солидное строение с очагами некроза, низкую степень дифференцировки, мутации TP53, NOTCH2, STK11[115].

Jia M. et al. обнаружили, что распространение опухоли по воздушным пространствам встречается в 60,4 % случаев с аденокарциномой и в 32,2% случаев с плоскоклеточным раком легкого I-IIA стадий. У больных с аденокарциномой легкого распространение опухоли по воздушным пространствам было связано с перестройками EGFR дикого типа, ALK и ROS1, низкой экспрессией Е-кадгерина и высокой экспрессией виментина и Ki67 в первичной опухоли, с более низкой безрецидивной и общей выживаемостью. У пациентов с плоскоклеточным раком распространение опухоли по воздушным пространствам было связано с низкой экспрессией Е-кадгерина и высокой экспрессией виментина, сурвивина и более коротким сроком общей выживаемости [100].

У больных с I стадией НМРЛ распространение опухоли по воздушным пространствам было ассоциировано с низкой экспрессией Е-кадгерина, высокой экспрессией N-кадгерина и FAK (focal adhesion kinase) [44].

В исследовании Wang S. et al. распространение опухоли по воздушным пространствам было ассоциировано меньшим возрастом больных, объемом оперативного вмешательства, стадией TNM, степенью дифференцировки опухоли, размером опухоли, состоянием краев резекции, наличием васкулярной или плевральной инвазии, наличием лимфогенных метастазов, высоким Ki67 и позитивным PD-L1 статусом опухоли [27, 86].

Wang Y. et al. обнаружили у больных НМРЛ ранних стадий связь распространения опухоли по воздушным пространствам с данными

компьютерной томографии и NGS (next-generation sequencing) секвенирования [26, 32, 107].

Wumener X. et al. выявили, что НМРЛ с дефицитом SMARCA4/BRG1 в 85,71 % случаях сопровождается распространением опухоли через воздушное пространство [95].

Пролиферативная активность ткани первичной опухоли обычно исследуется при карциноидных опухолях легких. В исследовании Centonze G. было показано, что уровень экспрессии Ki-67 равный или более 3 % был ассоциирован со снижением безрецидивной выживаемости независимо от гистологической стадии новообразования [54, 125].

Сведения о прогностическом значении уровня экспрессии Ki67 в ткани НМРЛ неоднозначны. 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 [5].

Кроме того, низкая пролиферативная активность при плоскоклеточном раке легкого связана с большим потенциалом эпителиально-мезенхиального перехода, иммуносупрессивным микроокружением, ангиогенезом и большей частотой метастазирования [75].

1.4 Ассоциация воспалительной инфильтрации с распространением опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ

При оценке прогноза заболевания у пациентов с НМРЛ большое внимание уделяется изучению воспалительной инфильтрации первичной опухоли. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), и особенно CD8+ инфильтрирующие опухоль лимфоциты, рассматриваются в качестве благоприятного прогностического фактора при НМРЛ. Благодаря использованию комбинации методов секвенирования отдельных клеток и Т-клеточных рецепторов были выявлены две субпопуляции CD8+ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, экспрессирующие гены, подобные

генам памяти. Одна из этих субпопуляций находится в крови и является циркулирующим предшественником CD8⁺ лимфоцитов. Другая субпопуляция присутствует в прилежащей к опухоли ткани легкого и является тканевым предшественником. В ткани новообразования эти две популяции предшественников превращаются в терминально дифференцированные клетки, преодолевая терминальное переходное состояние [20].

Большое значение придают исследованиям воспалительного микроокружения в ткани первичной опухоли при НМРЛ. Показано, что для рака легкого с благоприятным прогнозом характерно доминирование CD4 и CD8 эффекторов, а также макрофагов первого типа (M1) [59, 99, 121].

Fu F. et al. была обнаружена сверхэкспрессия РНК и белка CD47 у больных НМРЛ с худшими показателями безрецидивной выживаемости. Авторы предлагают оценку экспрессии CD47 и CD68 в клетках воспалительного инфильтрата первичного опухолевого узла для предсказания исхода течения заболевания пациентов с НМРЛ [15].

Имеются сведения о том, что присутствие TLS (инфильтрирующих опухоль лимфоцитов) наблюдается чаще у больных с более продвинутой pT стадией, низкой или умеренной дифференцировкой новообразования, отсутствием распространения опухоли через воздушные пространства, более высокой общей и безрецидивной выживаемостью. В случаях с благоприятным прогнозом наличие TLS характеризуется большим числом активированных CD8⁺ Т и В-лимфоцитов, а также дендритных клеток в когорте TCGA[12].

Peng H. et al. исследовали экспрессию CD4, CD38, CD20, FOXP3, CD66b, CD8, CD68, PD-L1, CD133 и CD163 в клетках воспалительного инфильтрата опухолевой ткани при НМРЛ стадии IA-IIIbс применением метода мультиплексной иммунофлуоресценции. Для определения пространственного расположения клеток использовалась модель глубинного обучения Star Dist. Для изучения предполагаемых сетей взаимодействия клеток воспалительного инфильтрата было проведено секвенирование РНК одиночных клеток (scRNA-seq). В результате выполненного исследования была выявлена

пространственная близость между CD20⁺ В-лимфоцитами, CD4⁺ Т-лимфоцитами и CD38⁺ Т-лимфоцитами, тогда как распределение регуляторных Т-лимфоцитов было связано со снижением уровня инфильтрации CD20⁺ В-клеток и CD38⁺ Т-клеток. Более длительная безрецидивная выживаемость была связана с инфильтрацией CD8⁺ Т-лимфоцитами. Сокращение безрецидивной выживаемости оказалось связанным с более тесной близостью между CD133⁺ опухолевыми стволовыми клетками, большим расстоянием между CD4⁺ Т-лимфоцитами и CD20⁺ В-лимфоцитами, CD4⁺ Т-лимфоцитами и нейтрофилами, а также CD20⁺ В-лимфоцитами и нейтрофилами. Данные scRNA-seq также показали, что пространственно соседние N1-подобные нейтрофилы могут усиливать пролиферацию и активацию Т- и В-лимфоцитов, в то время как пространственно соседние M2-подобные макрофаги ассоциируются с плохим прогнозом [60].

Большое внимание уделяют CD4⁺ регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) с их иммуносупрессивными функциями. У больных НМРЛ отмечают большое количество Treg в опухолевой ткани, в костном мозге, в лимфатических узлах и крови. Считают, что опухолевое микроокружение имеет значение в регуляции пролиферации, дифференцировки, рекрутинга и подавляющих функций Treg-клеток [124].

CD8⁺ Т-лимфоциты рассматриваются как основное звено клеточно-опосредованного противоопухолевого иммунного ответа и перспективная мишень для разработки иммунотерапии. CD8⁺ Т-лимфоциты памяти встречаются среди инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) и в плевральных выпотах. Предполагается, что такие CD8⁺ Т-лимфоциты являются дисфункциональными [122].

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 кодируется геном JAK2 (Janus kinase 2). 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⁺ Т-лимфоциты при аденокарциноме, что способствует прогрессированию заболевания [49].

Показано, что высокие значения инфильтрации опухолевой ткани CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитами были достоверно связаны с ухудшением безрецидивной выживаемости. У больных с аденокарциномой легкого I стадии снижение безрецидивной выживаемости было ассоциировано с высоким уровнем инфильтрации CD8⁺ опухолевой ткани и с экспрессией FoxP3. Инфильтрация опухоли CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитами и экспрессия FoxP3 комплекса является решающим фактором прогноза при раке легких [82].

Среди инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в третичных лимфоидных структурах при НМРЛ были обнаружены клетки с иммунофенотипом CD3⁺CD20⁺, названные ТВ клетками. Более 60-90% этих клеток были представлены подтипом CD4⁺CD8⁻, реже встречались подтипы CD4⁺CD8⁻ и CD4⁺CD8⁺, в то время как подтип CD4⁺CD8⁺ практически отсутствовал. Замечено, что при созревании третичных лимфоидных структур количество лимфоцитов увеличивается, а количество CD4⁺CD8⁻ Т-лимфоцитов уменьшается [48].

Согласно данным Nicotra S. et al., у больных с инвазивной аденокарциномой легкого увеличение сроков общей выживаемости было связано с TILs > 10 % в первичной опухоли, независимо от наличия или отсутствия распространения опухоли по воздушным пространствам [94].

У больных НМРЛ высокая плотность CD68⁺ опухоль-ассоциированных макрофагов рассматривается как независимый предиктор высокой частоты распространения опухоли по воздушным пространствам и ассоциирована с высоким риском рецидивов [120].

В исследовании Ding Y. et al. обнаружили у больных с аденокарциномой легких отрицательную корреляционную связь между третичными лимфоидными структурами, располагающимися в пограничной с опухолью

зоне, с количеством STAS. Третичные лимфоидные структуры рассматриваются как прогностический фактор безрецидивной и общей выживаемости. Высокая плотность третичных лимфоидных структур на границе опухоли ассоциирована со стратификацией низкого риска по результатам анализа 14 генов (BAG1, BRCA1, CDC6, CDK2AP1, ERBB3, FUT3, IL11, LCK, RND3, SH3BGR, WNT3A, ESD, TBP, and YAP1) [108].

1.5 Ассоциация экспрессии PD-L1 с распространением опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек против PD-L1 широко применяется в терапии НМРЛ, однако в ряде случаев возникают проблемы с чувствительностью опухоли к этому методу лечения. Для выяснения механизмов, обеспечивающих вариативный ответ на иммунотерапию, наряду со стандартным иммуногистохимическим методом исследования выполняют генетическое тестирование PD-L1 и геномное профилирование опухоли для установления статуса онкогенного драйвера (EGFR, ALK, KRAS, MET и т. д.) и комутации (STK11, KEAP1, SMARCA4) [93].

По данным Nicotra S. et al. у больных с инвазивной аденокарциномой легкого увеличение сроков общей выживаемости было связано с $PD-L1 \geq 1$ [62, 94].

Экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани у больных с аденокарциномой легкого была связана с более продвинутой стадией, низкой степенью дифференцировки новообразования (Grade 3), преобладанием микропапиллярного или солидного подтипа, наличием распространения опухоли по воздушным пространствам, сосудистой инвазии, мутацией в генах ALK, ROS-1 и KRAS [34].

Было обнаружено, что высокие уровни CD4⁺ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных НМРЛ

коррелируют с более высокими значениями выживаемости без прогрессии. При этом в данной выборке пациентов связи с общей выживаемостью выявлено не было [81].

В настоящее время иммунотерапия против PD1/PD-L1 стала стандартом лечения НМРЛ III-IV стадии. Показанием для назначения иммунотерапии является экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками и/или наличие мутаций в онкогенных драйверах, таких как EGFR, ALK, BRAF или MET. В то же время наличие таких мутаций может влиять на иммунное микроокружение опухоли и тем самым способствовать резистентности к анти-PD1/PD-L1 терапии [8].

В исследовании Cao H. et al., включающем 4944 случаев НМРЛ, 4,8 % опухолей были ALK-положительными. Позитивная экспрессия ALK была связана с более молодым возрастом, отсутствием курения в анамнезе, аденокарциномой с преобладанием солидных структур, а также с распространением опухоли по воздушным пространствам. При этом ALK-позитивные новообразования имели низкую частоту сопутствующих мутаций, таких как мутация TP53 или STK11. В случаях с позитивной экспрессией ALK обнаруживалась более низкая безрецидивная выживаемость в группе больных с I стадией НМРЛ без адъювантной химиотерапии. В группе больных со II и III стадиями, получавших адъювантную химиотерапию, позитивная экспрессией ALK была ассоциирована с более длительной безрецидивной выживаемостью. У пациентов, получавших ингибиторы ALK в адъювантном режиме, рецидивы или метастазы не возникали и увеличивались сроки общей выживаемости [30].

В настоящее время высокая экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани является единственным одобренным биомаркером для прогнозирования ответа на иммунотерапию у пациентов с НМРЛ [63].

1.6 Возможность прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ

С учетом того, что распространение опухоли по воздушным пространствам чаще всего связывают с нерадикально выполненным оперативным вмешательством и риском рецидивирования НМРЛ, возникает вопрос о дооперационном прогнозировании наличия этого признака. Наличие распространения опухоли по воздушным пространствам пытаются прогнозировать на основании признаков, выявляемых при компьютерной томографии [6, 23, 33].

Chen L.W. et al. 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 рекомендуют данную модель для предоперационного прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам при ранней стадии аденокарциномы легкого для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства [89]. Однако специфичность предлагаемой модели была невысокой для внедрения в повсеместную практику онкологических учреждений.

Анализ результатов исследований, посвященных разработке прогностических моделей для выявления риска наличия распространения опухоли по воздушным пространствам на основании результатов компьютерной томографии, показал, что выполненные исследования были неоднозначными и имели низкое методологическое качество. Авторы считают, что для внедрения подобных прогностических моделей в практическую онкологию для улучшения исходов лечения рака легких, потребуются дополнительные тщательно проведенные проспективные исследования с достаточной внешней валидацией [25, 67, 68, 69].

1.7 Возможность интраоперационной диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ

Несомненно, более точным методом определения распространения опухоли по воздушным пространствам является морфологическое исследование. Однако изучение данного признака невозможно в биопсийном материале, а выявление его в операционном материале, прошедшем плановую проводку, оказывается, в некотором роде, лишённым смысла. В связи с этим возникла необходимость в изучении возможности интраоперационного выявления распространения опухоли по воздушным пространствам в замороженных фрагментах опухоли. Такой метод рассматривается для принятия решения о необходимости перехода к лобэктомии во время субдолевой резекции у больных с I стадией НМРЛ. С этой целью выполнялось сопоставление результатов интраоперационного исследования распространения опухоли по воздушным пространствам в замороженных срезах с результатами исследования этого материала, прошедшего стандартную гистологическую проводку [37, 39, 90].

В исследованиях Eguchi T. et al. метод интраоперационного исследования замороженных срезов для выявления распространения опухоли по воздушным пространствам демонстрировал чувствительность 71 % и специфичность 92 % [52]. Для повышения чувствительности метода авторы работали над совершенствованием методики изготовления срезов, что привело к повышению чувствительности до 81 %, однако специфичность снизилась и составила 89 % [47].

В исследованиях Almeida G.L. et al. для метода диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам в замороженных срезах была получена чувствительность 70 % и специфичностью 100 % [117, Cao H., 2024]. В исследовании Cao H. et al., включившем 878 пациентов с инвазивной аденокарциномой легкого T1N0M0, методика интраоперационной диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам в

замороженных срезах показала точность 85,1 %, чувствительность 56,4 % и специфичность 95,4 % [30].

В исследовании Zhou F. et al. метод выявления распространения опухоли по воздушным пространствам на замороженных срезах демонстрировал низкую чувствительность (55 %) и низкую положительную прогностическую ценность (48 %), в то время как специфичность (80 %) и отрицательная прогностическая ценность (85%) были выше. Точность метода составила 74%. Авторы считают, что ложноположительные результаты могут привести к избыточно радикальным операциям у больных НМРЛ [10].

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 повысило эффективность обнаружения распространения опухоли по воздушным пространствам [3, 4, 29].

Han Y.B. et al. предложено подразделять распространение опухоли по воздушным пространствам на I и II уровень. При этом I уровнем называют распространение опухолевых клеток на расстоянии одного поля объектива при увеличении $\times 10$ (менее 2500 мкм) от края новообразования, II уровнем, соответственно, распространение опухолевых клеток на расстоянии более одного поля объектива при увеличении $\times 10$ (равным или более 2500 мкм) от края новообразования. Авторы отмечают, что распространение опухоли по воздушным пространствам наблюдается до 40,9 % случаях с резектабельным НМРЛ, из них в 24,4 % наблюдений был диагностирован I уровень, а в 16,5 % – II уровень распространения опухоли по воздушным пространствам. При этом со II уровнем распространения было связано снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости, независимо от объема выполненного оперативного вмешательства [116].

Nashinokuchi 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 распространенная стадия заболевания, сосудистая инвазия, и более короткий срок общей и безрецидивной выживаемости [46].

В последнее время в связи появлением искусственного интеллекта открылись новые возможности автоматизированного анализа гистологических препаратов для определения распространения опухоли по воздушным пространствам. Lu C.W. et al. была разработали модель глубокого обучения для прогнозирования распространения опухоли по воздушным пространствам у больных с ранними стадиями аденокарциномы легкого. Чувствительность модели составила 81 %, специфичность 63 %. Кроме того, модель DL продемонстрировала прогностическую ценность в отношении выживаемости без заболеваний по сравнению с оценкой патологии. Эти результаты свидетельствуют о том, что прогнозирование STAS на основе DL может служить дополнительным инструментом скрининга и способствовать принятию клинических решений у пациентов с ранней стадией аденокарциномы легкого [107].

Pan L. et al. разработали модель анализа изображений, использующую функционально-интерактивный графический кодер Siamese для выявления распространения опухоли по воздушным пространствам в отсканированных гистопатологических препаратах рака легких. Площадь подкривой (AUC) разработанной модели составляла 0,9215. При валидации модели при выявлении распространения опухоли по воздушным пространствам в отсканированных срезах, изготовленных из замороженного материала, AUC составляла 0,8275, а из заключенного в парафин материала – 0,8829 [38].

1.8 Прогностическое значение распространения опухоли по воздушным пространствам при НМРЛ

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 [9, 28, 36, 50, 64].

Аксам Т.И. et al. было показано, что увеличение частоты локорегионарных рецидивов и сокращение времени безрецидивной выживаемости было связано с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам, в то время как отдаленные рецидивы чаще выявлялись при наличии сосудистой и лимфоваскулярной инвазии. Следует отметить, что подобные результаты были получены как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого [35].

Получены данные о сокращении сроков безрецидивной выживаемости у больных НМРЛ I-III стадии при наличии распространения опухоли по воздушным пространствам [66, 103].

Altorki N. et al. был изучен семилетний период после лобэктомии или сублобэктомии у больных НМРЛ IA стадии с периферической локализацией опухоли. При этом не было обнаружено разницы по срокам безрецидивной и общей выживаемости [51].

Li J. et al. был выполнен метаанализ, включивший 13 исследований с участием 5947 пациентов. Авторы показали, что у больных с I стадией НМРЛ в случаях с обнаружением распространения опухоли по воздушным пространствам регистрируется худшая безрецидивная и общая выживаемость. Расширение объема выполненной операции благоприятно сказывалось на показателях выживаемости больных НМРЛ I стадии, в случаях выполнения лобэктомии в сравнении со случаями с сублобарной резекцией. На основании полученных результатов исследования авторы рекомендовали в случаях обнаружения распространения опухоли по воздушным пространствам у

пациентов, перенесших сублобарную резекцию, выполнять им повторно лобэктомию [56].

В исследовании Shimomura M. et al. была изучена общая и безрецидивная выживаемость у 265 больных аденокарциномой легкого I стадии, из которых 172 была выполнена лобэктомия и медиастинальная лимфодиссекция, а 93 – сублобарная резекция легкого. Распространение опухоли по воздушным пространствам было диагностировано у 32,8 % пациентов, при этом общая выживаемость не различалась и составляла в случаях с наличием подобного распространения 92,7 %, а в случаях с отсутствием такового – 97,1 %. Показатели же безрецидивной выживаемости были ниже в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам 82,1 % в сравнении со случаями с отсутствием такового (95,9 %). Авторы отметили, что распространение опухоли по воздушным пространствам после лобэктомии обнаруживается у 42,4 % больных, а после сублобарной резекции реже. На основании результатов выполненного исследования авторы предлагали распространение опухоли по воздушным пространствам в качестве независимого прогностического параметра, ассоциированного с высокой вероятностью локорегионального рецидива после операции [104].

Согласно данным Travis W.D. et al. распространение опухоли по воздушным пространствам выявлялось в 22,9 % случаев с I стадией НМРЛ. При этом у больных НМРЛ с распространением опухоли по воздушным пространствам регистрировались худшие значения безрецидивной и общей выживаемости, независимо от морфологического типа опухоли, наличия инвазии в висцеральную плевру и варианта резекции (лобарная или сублобарная) [111].

В настоящее время распространение опухоли по воздушным пространствам является признанным вариантом опухолевой прогрессии, ассоциированным с сокращением сроков общей и безрецидивной выживаемости. Причем большинство авторов склоняется к прогностической роли распространения опухоли по воздушным пространствам в сокращении

сроков общей и безрецидивной выживаемости только после сегментарной резекции легкого, а не после лобэктомии [70].

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, также как у пациентов с pT2aN0M0 [109].

Nicotra S. и др. было проведено ретроспективное исследование 427 случаев с инвазивной аденокарциномой легкого стадии cT1a–cT2b после резекции легкого. 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[94].

Niu Y. et al. была разработана прогностическая модель для оценки риска рецидива после резекции легкого у пациентов с НМРЛ I стадии. В модель наряду с распространением опухоли по воздушным пространствам, были включены такие параметры, как возраст, анамнез курения, инфильтрация опухоли лимфоцитами, паттерн опухоли, ядерный полиморфизм и размера опухоли. Чувствительность модели составила 84 %, специфичность 83 %. При валидации модели чувствительность снизилась до 77 %, специфичность до 78 %. В случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в ткани новообразования определялась более высокая экспрессия CXCL8, Smad2 и Snail. Авторы рассматривают распространение опухоли по воздушным пространствам, как важный прогностический фактор, связанный с инвазией путем возникновения эпителиально-мезенхимального перехода [114].

Распространение через воздушные пространства было важным прогностическим фактором для безрецидивной выживаемости у больных после клиновидной резекции легкого в сравнении с группой после сегментэктомии [18, 61, 106].

Описаны случаи двустороннего множественного метастатического поражения легких у больных аденокарциномой легких с наличием мутации EGFR. Авторы рассматривают распространение опухоли по воздушным пространствам как неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный с риском множественного метастатического поражения легких [7, 53].

Wumener X. et al. выявили, что НМРЛ с дефицитом SMARCA4/BRG1 в 85,71 % случаях сопровождается распространением опухоли через воздушное пространство [95].

В исследовании Xu K. et al. 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 [37].

Yildirim S. et al. исследовали влияние наличия распространения опухоли по воздушным пространствам на общую и безрецидивную выживаемость у больных раком легкого стадии IA-IIIА после операции. С наличием распространения опухоли по воздушным пространствам был связан гистологический подтип аденокарциномы, периневральная или лимфоваскулярная инвазия [76].

В исследовании Zombori-Toth N. et al. наличие распространения опухоли по воздушным пространствам у больных с аденокарциномой легкого было связано с сокращением сроков общей и безрецидивной выживаемости после сублобарной резекции [85].

В настоящее время распространение опухоли по воздушным пространствам признано перспективным морфологическим параметром, требующим углубленного изучения. Ряд авторов настойчиво рекомендуют его

включение в девятое издание классификации TNM рака легких [87, 101, 105, 111].

Таким образом, распространение опухоли по воздушным пространствам является признаком, ассоциированным с высоким риском рецидивирования после сегментарной резекции у больных с начальными стадиями рака легких.

Имеются сведения о связи распространения опухоли по воздушным пространствам с гистологическим подтипом аденокарциномы, размером, степенью дифференцировки первичной опухоли, с некоторыми мутациями ALKи PD-L1 статусом первичной опухоли.

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 и при плоскоклеточном раке легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал 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 немутационной аденокарциномой или с плоскоклеточной карциномой с центральной локализацией процесса. Операция выполнялась в объеме пульмонэктомии или лобэктомии 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:

1. Операбельный рак легкого стадии IA–IIIA.
2. Случаи с N0 и с N1.
3. Центральный рак легкого.

4. Гистологический тип, соответствующий инвазивной немущинозной аденокарциноме или плоскоклеточной карциноме легкого.

5. Отсутствие неадьювантной химиотерапии или адьювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел.

6. Согласие пациента на включение в исследование.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие активирующих мутаций в гене EGFR (делеция 19 экзона и L858R) или перестроек в гене ALK.

2. Наличие отдаленных метастазов во время выполнения оперативного вмешательства.

3. Другие гистологические типы.

4. Наличие неoadьювантной химиотерапии.

5. Наличие иммунотерапии.

6. Первично-множественные злокачественные новообразования.

7. Наличие хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, документированных клинически.

8. 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. Чаще встречалась IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0) стадия (51 %), реже – IA (T1cN0M0) (22 %; $p = 0,001$), IB (T2aN0M0) (16 %; $p = 0,001$) и IIIA (T3N1M0) (11 %; $p = 0,001$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых больных НМРЛ

№ 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	IIB (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 %)

2.2 Методы исследования

Изготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием ротационного микротомы HM300 (Thermo Fisher Scientific, США) и водяной бани для расправления срезов Leica HI1210 (Leica, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автомата для окрашивания (Shandon Varistain Gemini, США). Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, 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, Cell Marque).

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 (Рисунки 1, 2). Устанавливали вид распространения: при распространении на расстоянии менее или равном

1000 мкм – ограниченное, при распространении на расстоянии более 1000 мкм – обширное.

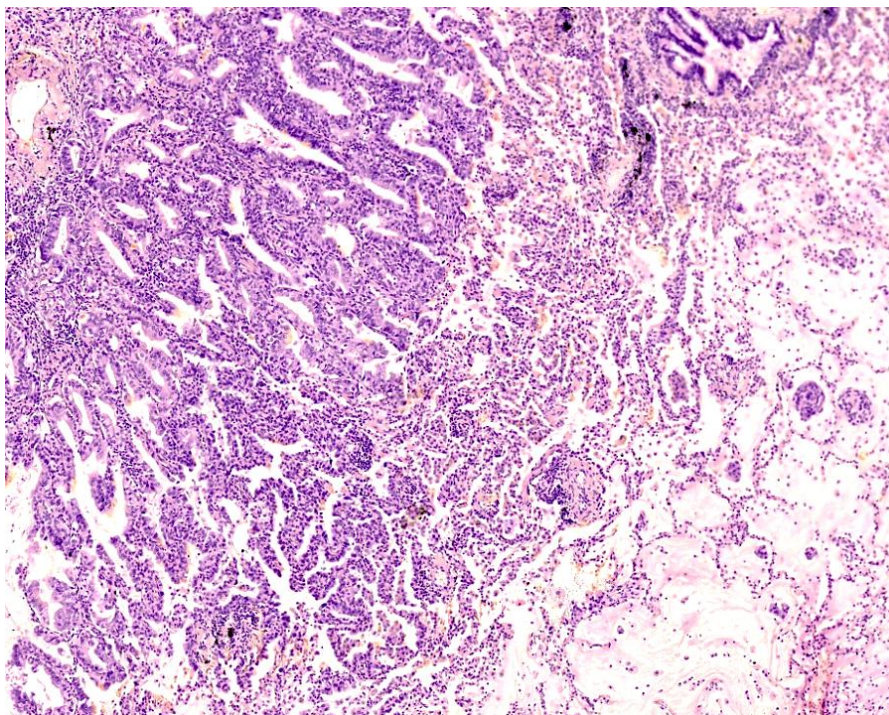


Рисунок 1 – Распространение опухоли по воздушным пространствам при аденокарциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение x100

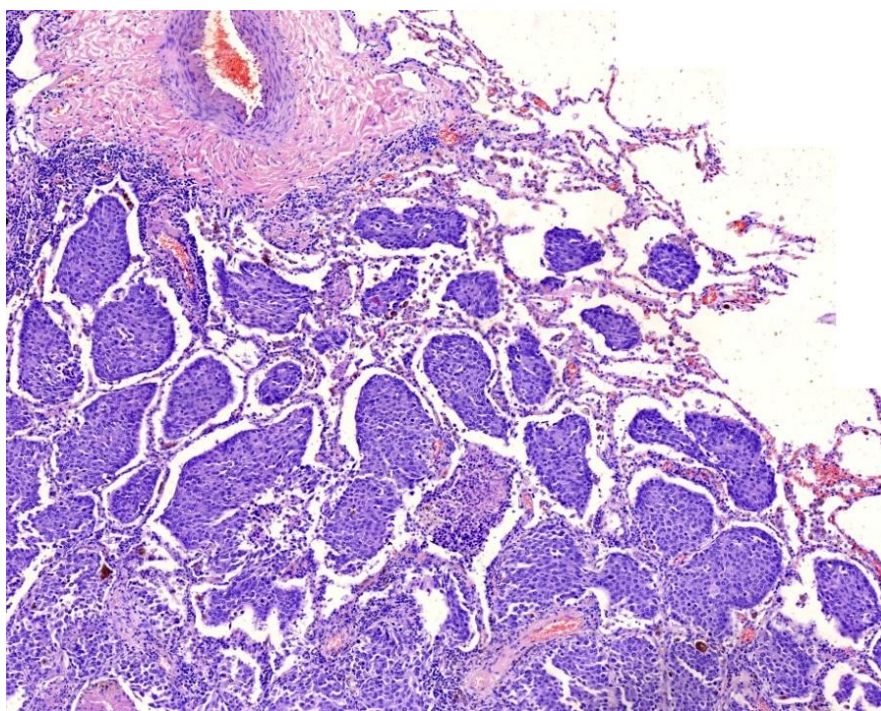


Рисунок 2 – Распространение опухоли по воздушным пространствам при плоскоклеточной карциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение x100

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, Cell Marque) (Рисунки 3, 4). 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 Quant Center (3D HISTECH, Венгрия). Подсчитывался процент опухолевых клеток с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухолевой ткани в общем и отдельно в зоне распространения по альвеолам.

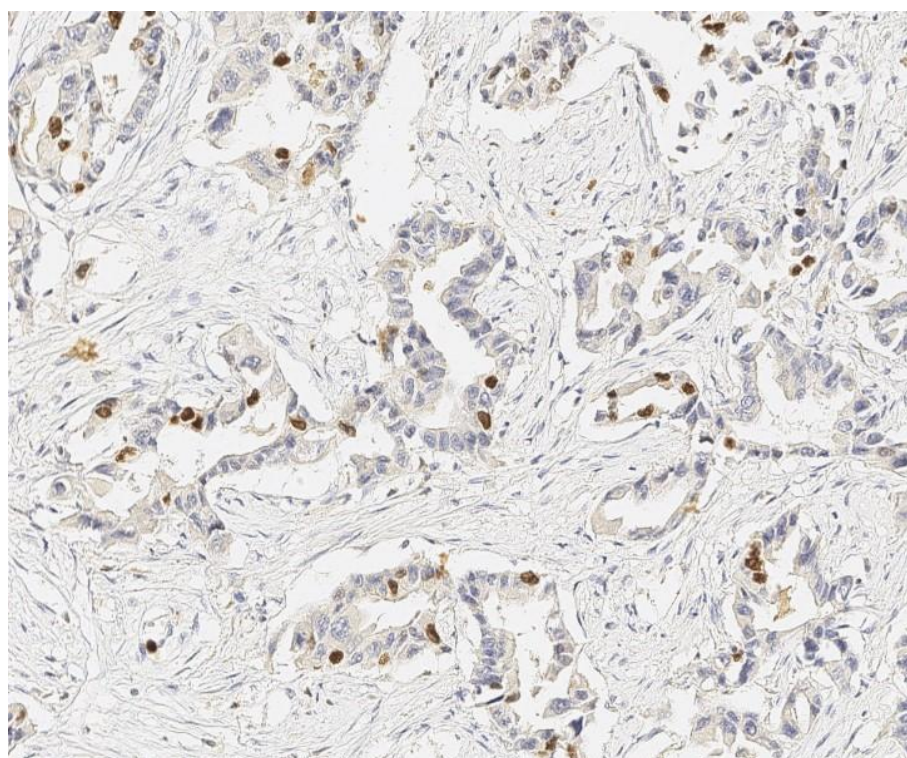


Рисунок 3 – Позитивная экспрессия Ki67 в аденокарциноме легкого. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque). Увеличение x400

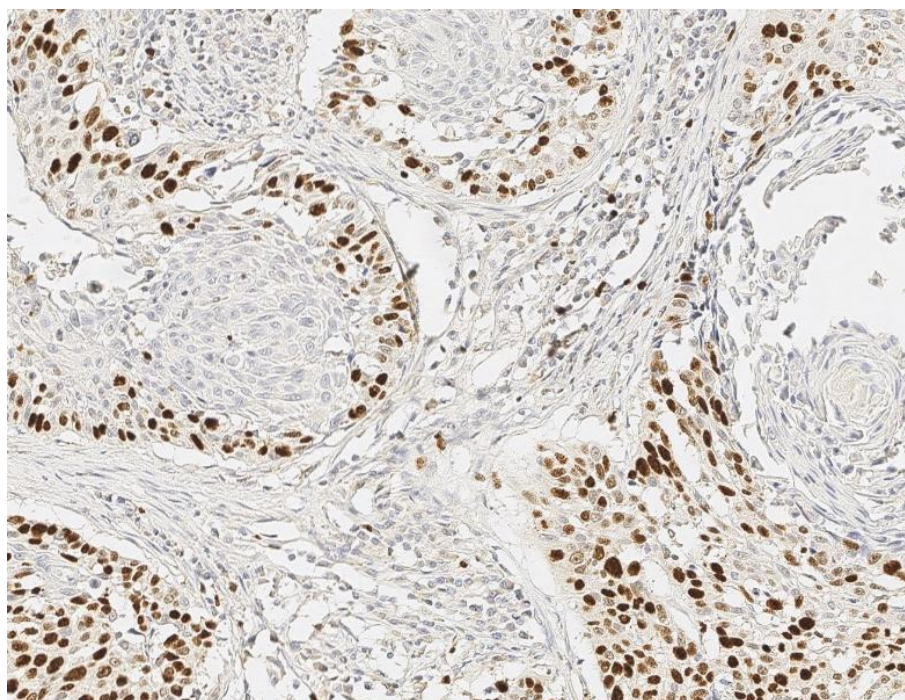


Рисунок 4 – Позитивная экспрессия Ki67 в плоскоклеточной карциноме легкого. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque). Увеличение x400

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 x400 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 (Рисунки 5–12). 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.

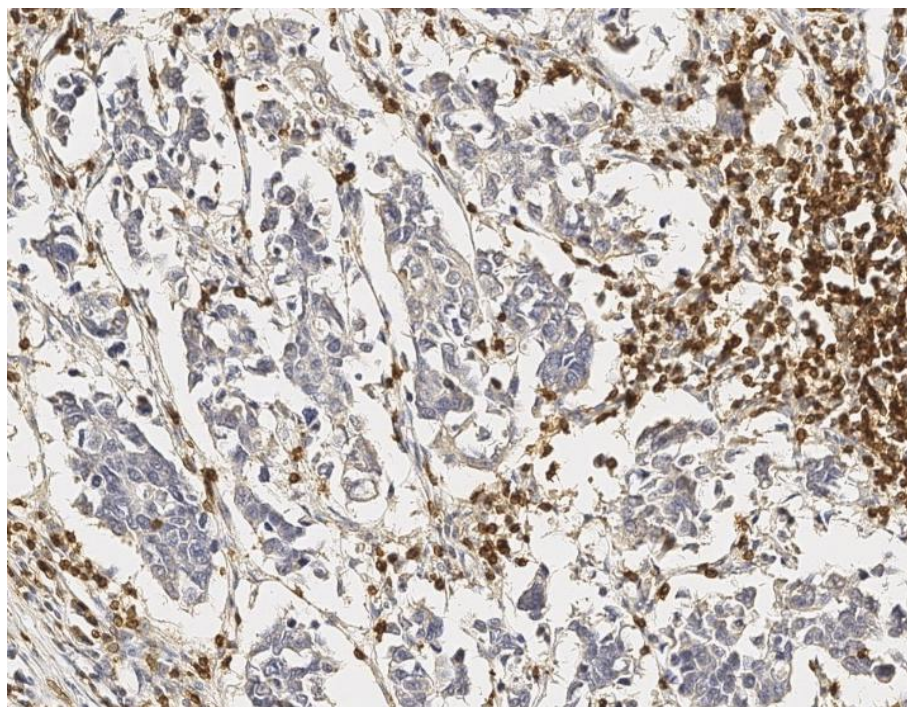


Рисунок 5 – Позитивная экспрессия CD3 в клетках воспалительного инфильтрата при аденокарциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD3 (Polyclonal, Dako). Увеличение x400

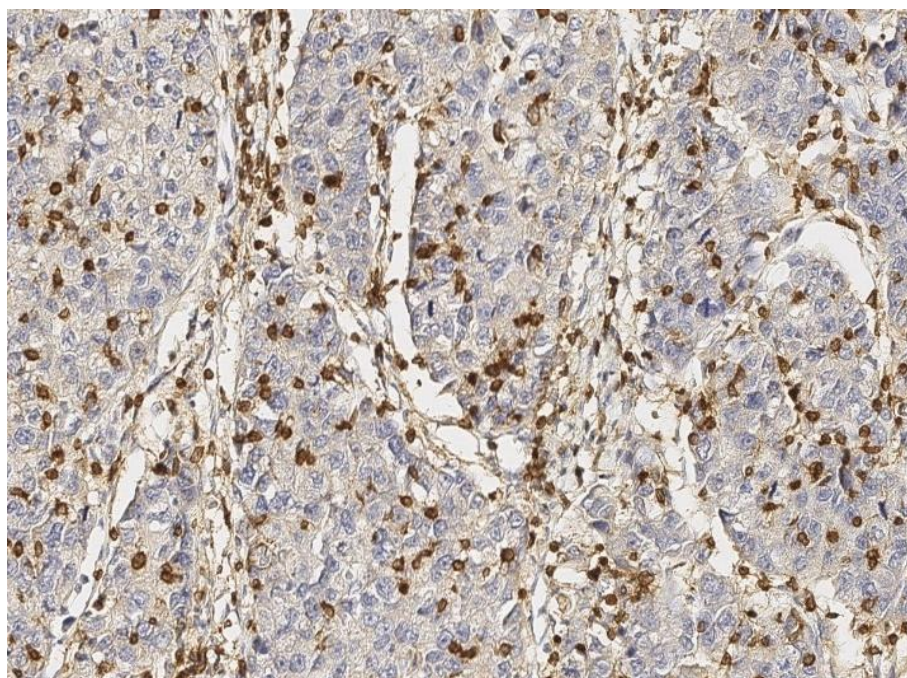


Рисунок 6 – Позитивная экспрессия CD3 в клетках воспалительного инфильтрата при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD3 (Polyclonal, Dako).
Увеличение x400

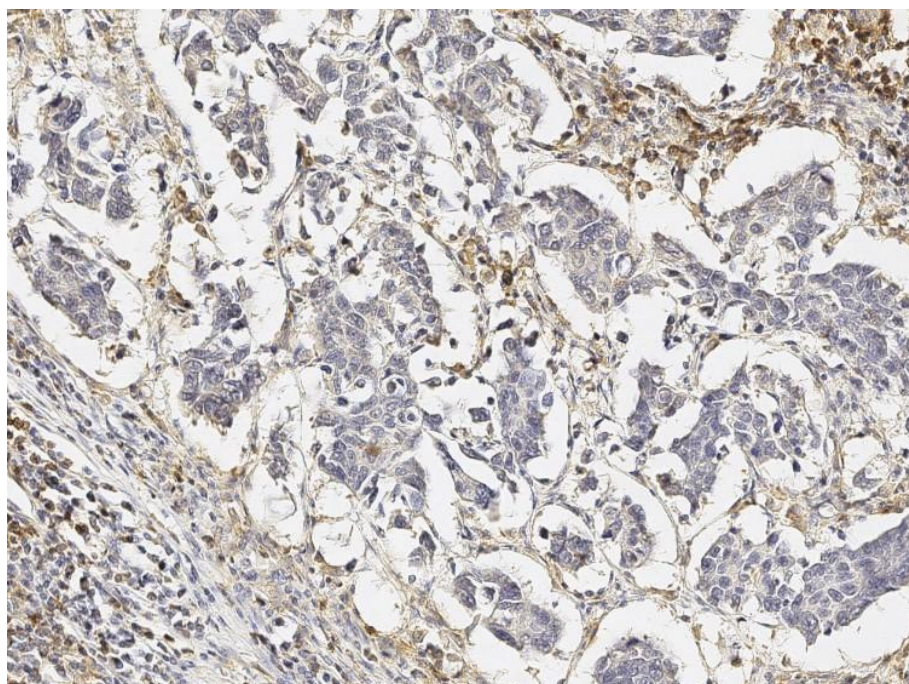


Рисунок 7 – Позитивная экспрессия CD4 в клетках воспалительного инфильтрата при аденокарциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD4 (клон 4B12, Dako).
Увеличение x400

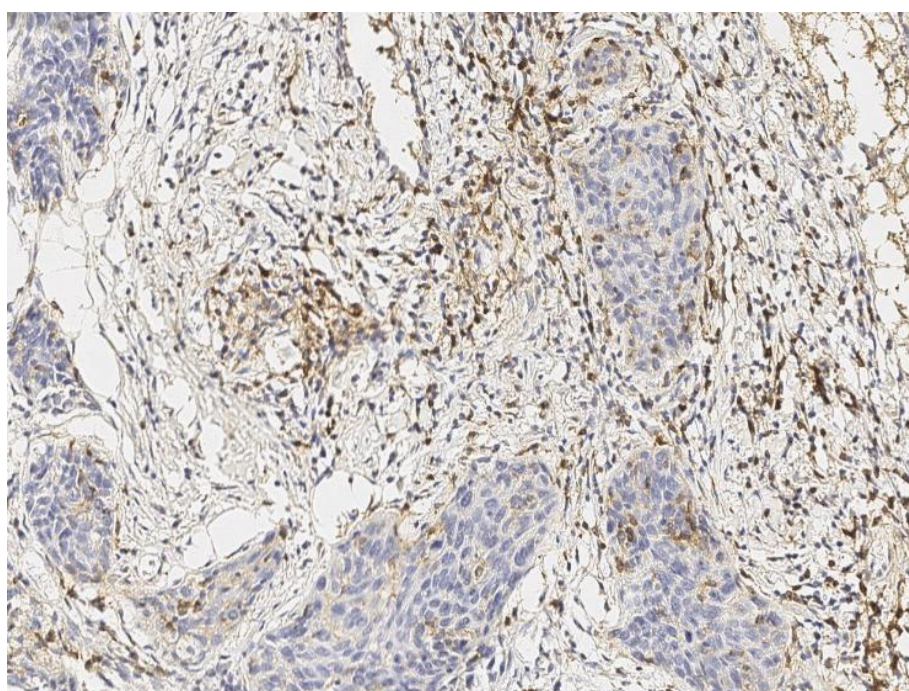


Рисунок 8 – Позитивная экспрессия CD4 в клетках воспалительного инфильтрата при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD4 (клон 4B12, Dako).
Увеличение x400

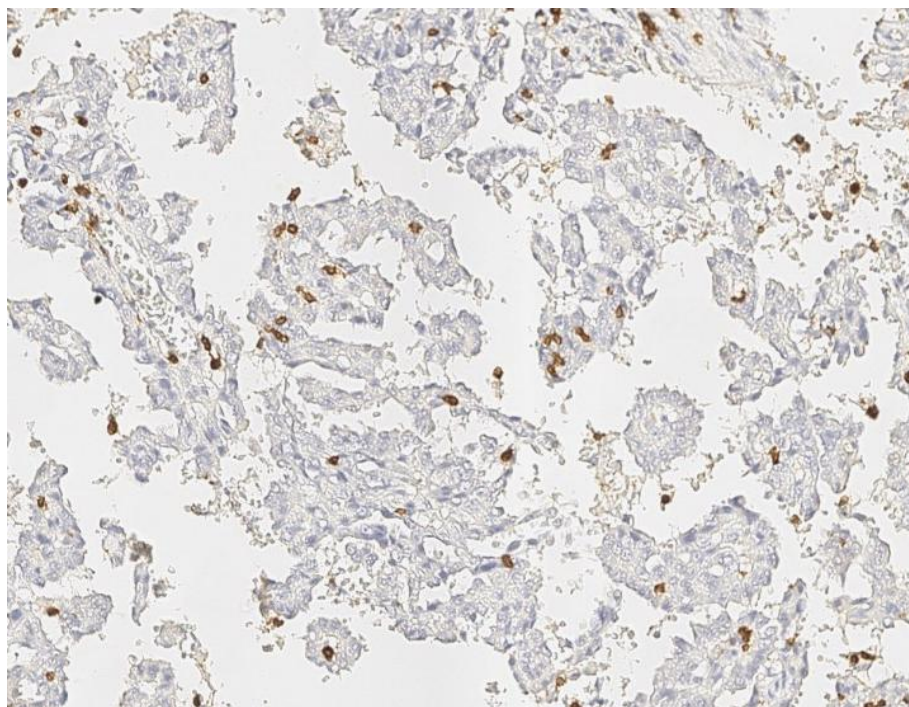


Рисунок 9 – Позитивная экспрессия CD8 в клетках воспалительного инфильтрата при аденокарциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD8 (клон C8/144B, Dako). Увеличение x400

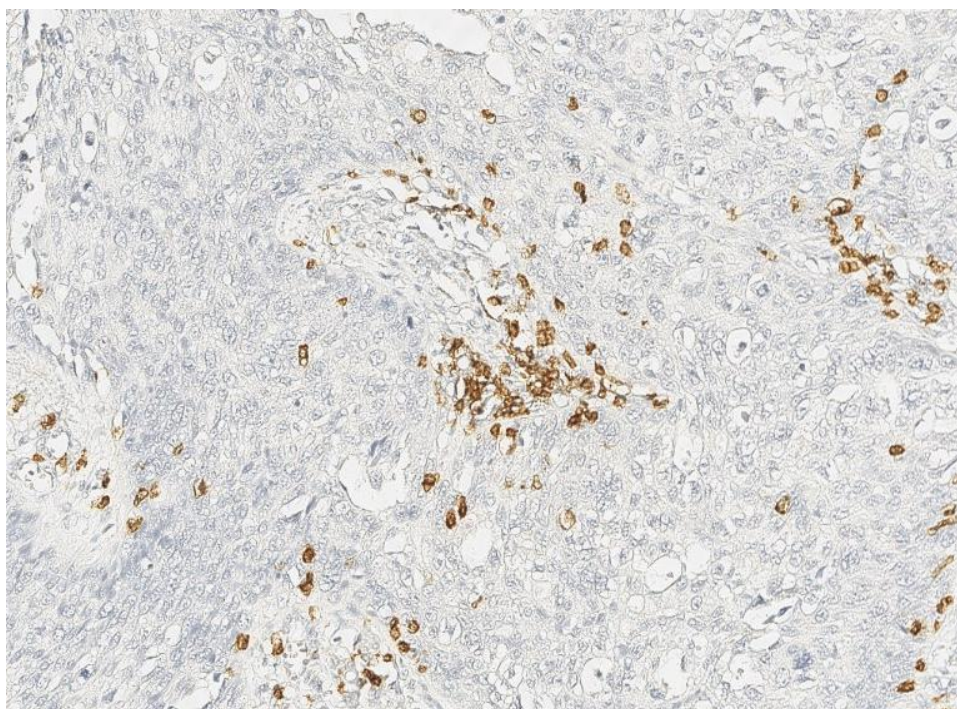


Рисунок 10 – Позитивная экспрессия CD8 в клетках воспалительного инфильтрата при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD8 (клон C8/144B, Dako). Увеличение x400

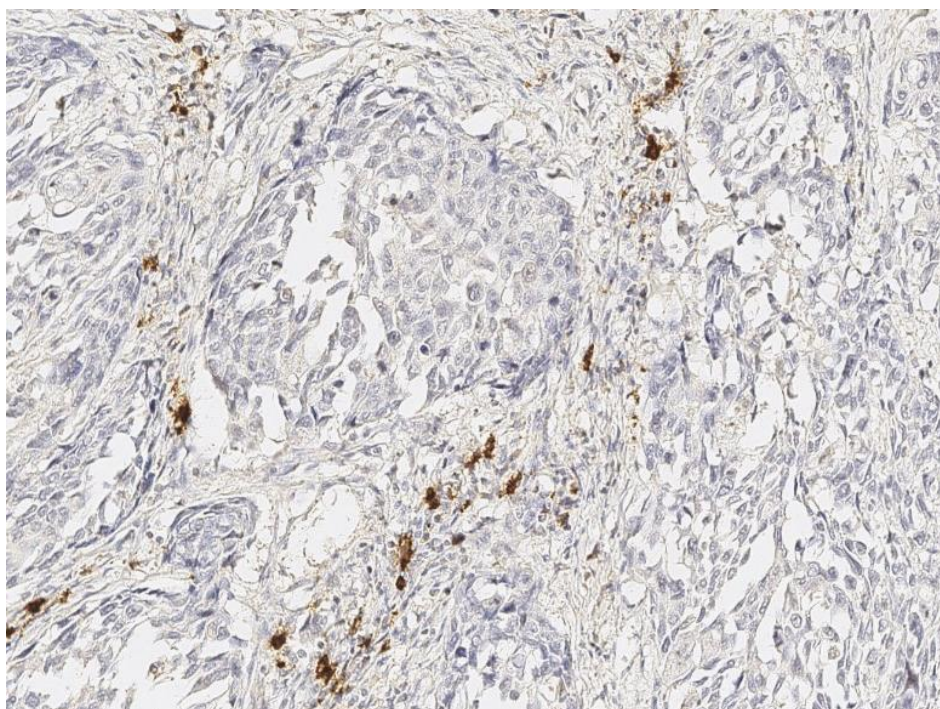


Рисунок 11 – Позитивная экспрессия CD20 в клетках воспалительного инфильтрата при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD20 (клон L26, Dako).
Увеличение x400

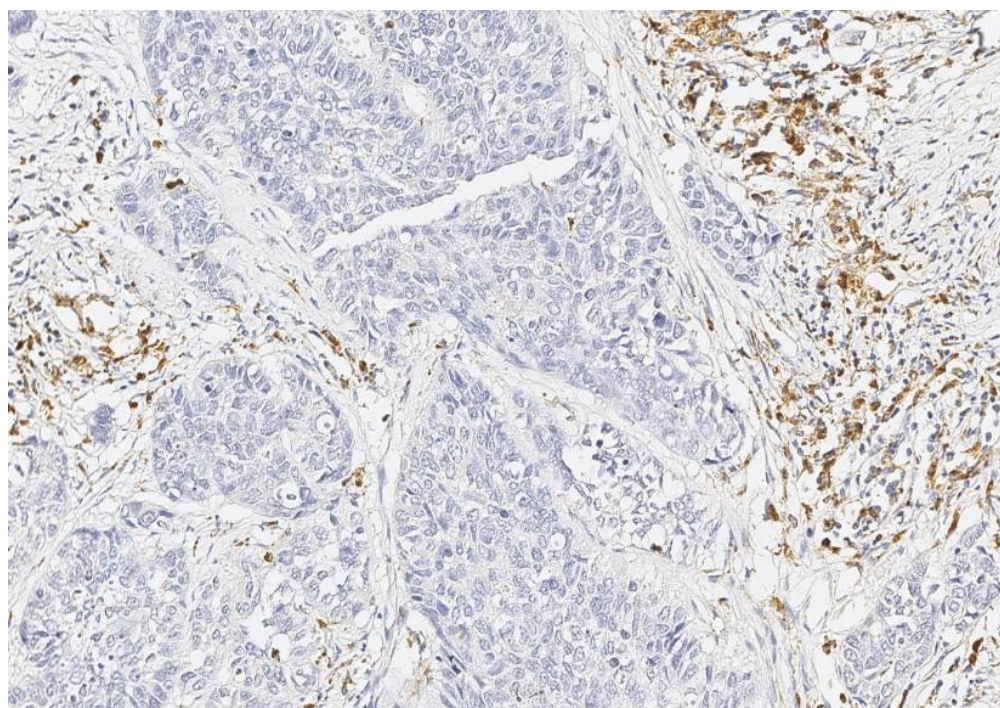


Рисунок 12 – Позитивная экспрессия CD68 в клетках воспалительного инфильтрата при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к CD68 (клон 514H12, Leica).
Увеличение x400

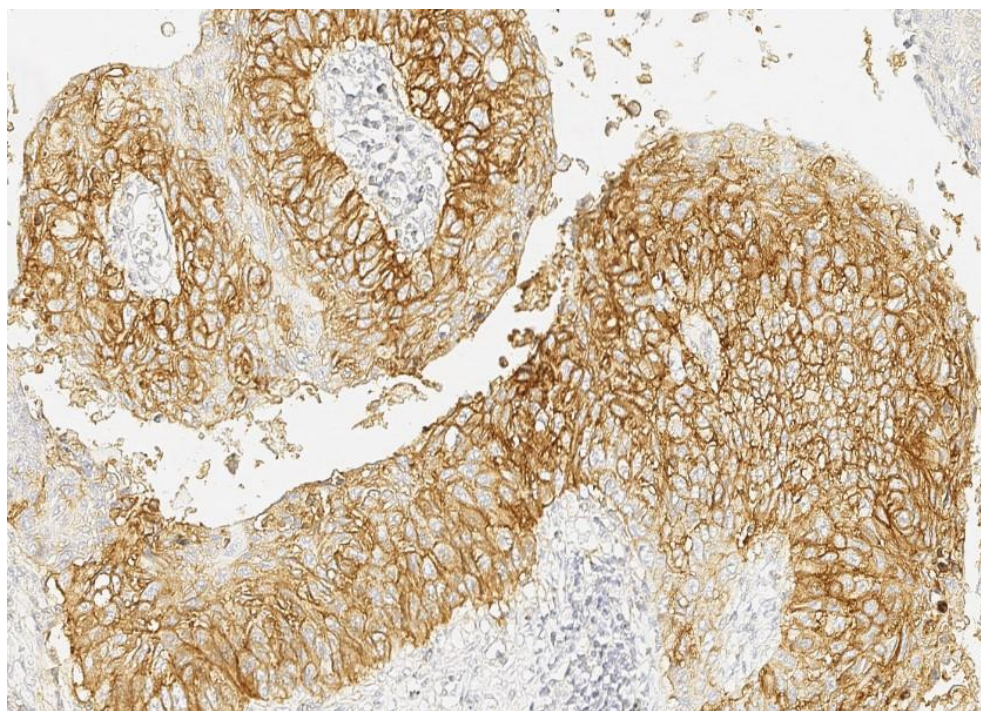


Рисунок 13 – Позитивная экспрессия PD-L1 в опухоли при плоскоклеточной карциноме. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к PD-L1 (клон 22C3, DAKO). Увеличение x400

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 (Рисунок 13).

В качестве контроля использовалась ткань миндалина. 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 14.

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 $p < 0,05$.

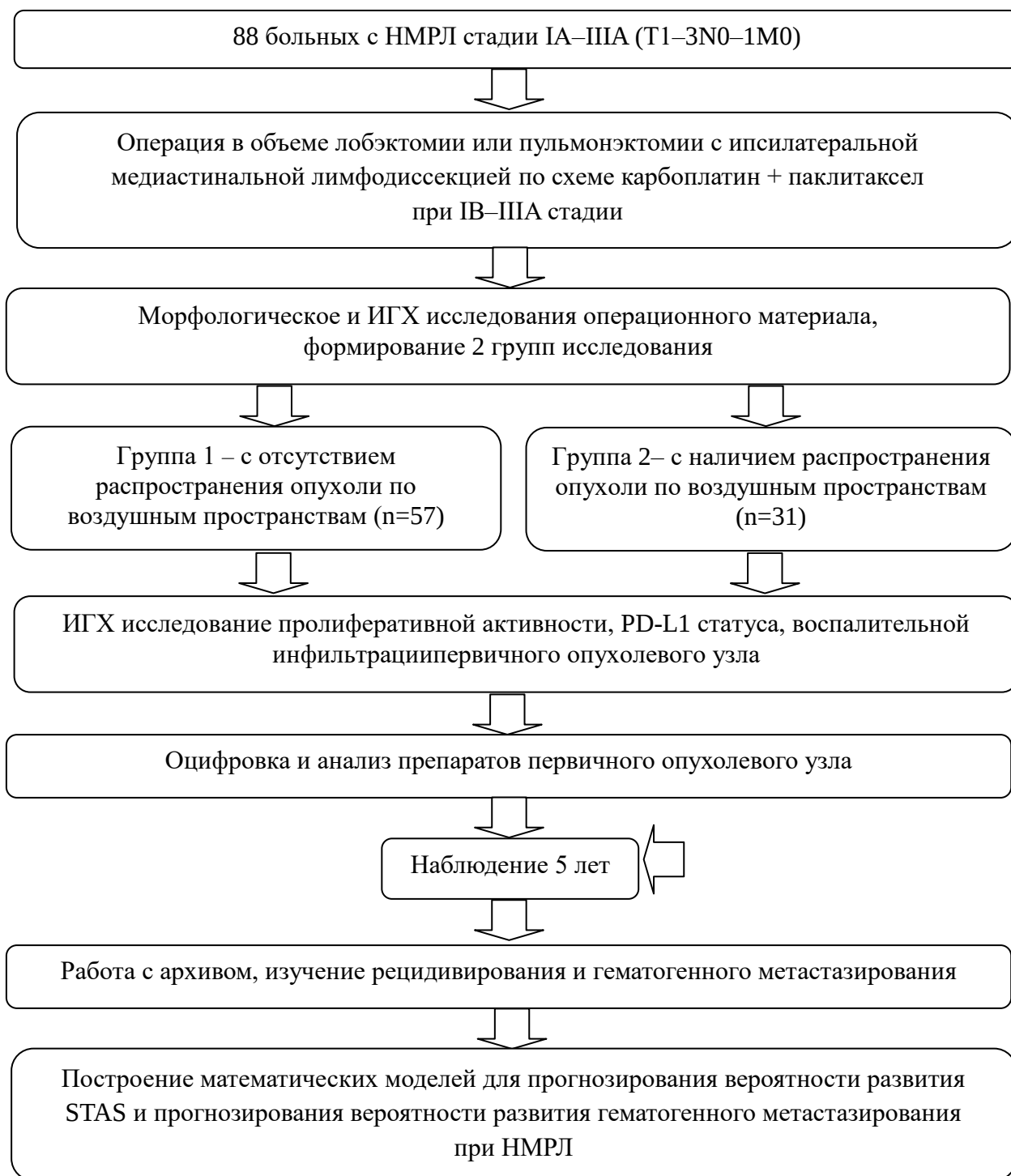


Рисунок 14 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 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.

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 (Таблица 2).

Представляло интерес изучение клиническо-морфологических особенностей опухолевого процесса при распространении опухоли по

воздушным пространствам в группах больных с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком.

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

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 57)	есть (n = 31)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	59,0 [54,0; 64,0]	61,0 [55,0; 65,0]	U = 773,000; p = 0,337
Пол, количество больных, а.ч. (%)			
Мужской	49/57 (86 %)	25/31 (81 %)	$\chi^2 = 0,425$; p = 0,515
Женский	8/57 (14 %)	6/31 (19 %)	
Гистотип опухоли, а.ч. (%)			
Аденокарцинома	26/57 (45 %)	13/31 (42 %)	$\chi^2 = 0,110$; p = 0,740
Плоскоклеточный рак	31/57 (55 %)	18/31 (58 %)	
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	10/57 (17 %)	3/31 (9 %)	$\chi^2 = 12,674$; p = 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 %)	$\chi^2 = 0,871$; p = 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 %)	$\chi^2 = 5,587$; p = 0,018
N1	20/57 (35 %)	19/31 (61 %)	
Количество лимфоузлов с метастазами, Ме [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0] (n = 20)	2,0 [1,0; 3,0] (n = 19)	U = 136,00; P = 0,133
Процент лимфоузлов с метастазами, Ме [Q1; Q3]	75,0 [36,0; 100,0] (n = 20)	40,0[25,0;64,0] (n = 19)	U = 122,50; p = 0,059
Наличие гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Нет	47/57 (82 %)	28/31 (90 %)	$\chi^2 = 0,987$; p = 0,321
Есть	10/57 (18 %)	3/31 (10 %)	
Локализация гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Легкое	3/10 (30 %)	0/3 (0 %)	$\chi^2 = 10,183$; p = 0,117
Головной мозг	0/10 (0 %)	1/3 (33,3 %)	
Печень	3/10 (30 %)	0/3 (0 %)	
Легкие, кости	1/10 (10 %)	1/3 (33,3 %)	
Легкие, головной мозг	1/10 (10 %)	0/3 (0 %)	

Продолжение Таблицы 2

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 57)	есть (n = 31)	
Кости, головной мозг	0/10 (0 %)	1/3 (33,4 %)	$\chi^2=10,183$; $p = 0,117$
Легкие, головной мозг, печень	2/10 (20 %)	0/3 (0 %)	
Рецидивы	4/57 (7 %)	1/31 (3 %)	$\chi^2=0,539$; $p=0,463$
Объем операции, количество больных, а.ч. (%)			
Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	55/57 (96 %)	30/31 (97 %)	$\chi^2=0,005$; $p=0,944$
Пулumonэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	2/57 (4 %)	1/31 (3 %)	

В группе пациентов с аденокарциномой в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такого распространения определялся больший возраст больных, обнаруживался меньший процент ацинарных структур в паренхиматозном компоненте опухоли, меньшее количество лимфоузлов с метастазами и меньший процент лимфоузлов с метастазами. Частота возникновения лимфогенного и гематогенного метастазирования и рецидивирования не различалась в случаях с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам. 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 (Таблица 3).

В группе больных с плоскоклеточной карциномой легких в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла реже обнаруживался шиповатый тип структур и выявлялся больший процент структур базалоидного типа, первичная опухоль чаще имела низкую степень

дифференцировки, чаще выявлялось метастатическое поражение лимфоузлов. 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 (таблица 4).

Таблица 3 – Характеристика клинико-морфологических параметров в группе больных с аденокарциномой в группах с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 26)	есть (n = 13)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	59,0 [54,0; 62,0]	63,0[60,0; 67,0]	U = 92,000; p = 0,023
Пол, количество больных, а.ч. (%)			
Мужской	20/26 (77 %)	8/13 (62 %)	$\chi^2 = 1,013$; p = 0,314
Женский	6/26 (23 %)	5/13 (38 %)	
Критерий Т, количество больных, а.ч. (%)			
T1	13/26 (50 %)	7/13 (54 %)	$\chi^2 = 0,075$; p = 0,963
T2	7/26 (27 %)	3/13 (23 %)	
T3	6/26 (23 %)	3/13 (23 %)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли, а.ч. (%)			
Стелющийся	6/26 (23 %)	2/13 (15 %)	$\chi^2 = 0,382$; p = 0,537
Ацинарный	24/26 (92 %)	13/13 (100 %)	$\chi^2 = 0,534$; p = 0,465
Папиллярный	7/26 (27 %)	3/13 (23 %)	$\chi^2 = 0,107$; p = 0,744
Микропапиллярный	4/26 (15 %)	5/13 (38 %)	$\chi^2 = 2,387$; p = 0,122
Солидный	13/26 (50 %)	9/13 (62 %)	$\chi^2 = 1,303$; p = 0,254
Одиночные опухолевые клетки	9/26 (35 %)	7/13 (54 %)	$\chi^2 = 1,325$; p = 0,249
Процент структур паренхиматозного компонента опухоли, а.ч. (%)			
Стелющийся	20,0 [10,0; 40,0]	20,0 [10,0; 30,0]	U = 5,000; p = 0,868
Ацинарный	75,0 [35,0; 92,5]	30,0 [9,0; 50,0]	U = 84,000; p = 0,023
Папиллярный	10,0 [5,0; 90,0]	22,0 [20,0; 40,0]	U = 8,500; p = 0,732

Продолжение Таблицы 3

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 26)	есть (n = 13)	
Микропапиллярный	7,5 [4,5; 19,0]	10,0 [10,0;20,0]	U = 6,500; p = 0,462
Солидный	30,0 [20,0; 83,0]	80,0 [50,0; 95,0]	U = 46,000; p = 0,423
Одиночные опухолевые клетки	2,0 [2,0; 10,0]	2,0 [1,0; 5,0]	U = 22,500; p = 0,368
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	9/26 (35 %)	2/13 (15 %)	$\chi^2 = 3,481$; p = 0,175
Grade 2	12/26 (46 %)	5/13 (39 %)	
Grade 3	5/26 (19 %)	6/13 (46 %)	
Критерий N, количество больных, а.ч. (%)			
N0	16/26 (62 %)	6/13 (46 %)	$\chi^2=0,834$; p=0,361
N1	10/26 (38 %)	7/13 (54 %)	
Количество лимфоузлов с метастазами, Me [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0] (n = 10)	1,0 [1,0; 2,0] (n = 7)	U = 4,000; p = 0,003
Процент лимфоузлов с метастазами, Me [Q1; Q3]	91,5 [71,0; 100,0] (n = 10)	33,0 [25,0; 50,0] (n = 7)	U = 10,500; p = 0,019
Наличие гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Нет	22/26 (85 %)	12/13 (92 %)	$\chi^2 = 0,459$; p = 0,498
Есть	4/26 (15 %)	1/13 (8 %)	
Локализация гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Легкое	1/4 (25 %)	0/1 (0 %)	$\chi^2 = 5,000$; p = 0,172
Головной мозг	0/4 (0 %)	0/1 (0 %)	
Печень	2/4 (50 %)	0/1 (0 %)	
Легкие, кости	0/4 (0 %)	0/1 (0 %)	
Легкие, головной мозг	0/4 (0 %)	0/1 (0%)	
Кости, головной мозг	0/4 (0 %)	1/1 (100 %)	
Легкие, головной мозг, печень	1/4 (25 %)	0/1 (0 %)	
Рецидивы	2/26 (8 %)	1/13 (8 %)	$\chi^2 = 0,406$; p = 0,524
Объем операции, количество больных, а.ч. (%)			
Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	25/26 (96 %)	13/13 (100 %)	$\chi^2 = 0,513$; p = 0,474
Пульмонэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	1/26 (4 %)	0/13 (0 %)	

Таблица 4 – Характеристика клинико-морфологических параметров в группе больных с плоскоклеточным раком с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 31)	есть (n = 18)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	60,0 [53,0; 67,0]	59,0 [53,0; 65,0]	U = 258,000; p = 0,671
Мужской	29/31 (94 %)	17/18 (94 %)	$\chi^2 = 0,016$; p = 0,899
Женский	2/31 (6 %)	1/18 (6 %)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли, а.ч. (%)			
Ороговевающий	6/31 (19 %)	2/18 (11 %)	$\chi^2 = 0,640$; p = 0,424
Шиповатый	27/31 (87 %)	11/18 (61 %)	$\chi^2 = 4,417$; p = 0,036
Базалоидный	13/31 (42 %)	6/18 (33 %)	$\chi^2 = 0,291$; p = 0,589
Полиморфный	16/31 (52 %)	10/18 (55 %)	$\chi^2 = 0,001$; p = 0,979
Одиночные опухолевые клетки	18/31 (58 %)	11/18 (61 %)	$\chi^2 = 0,044$; p = 0,834
Процент структур паренхиматозного компонента опухоли, а.ч. (%)			
Ороговевающий	7,5 [1,0; 30,0]	25,0 [2,0; 48,0]	U = 4,000; p = 0,617
Шиповатый	90,0 [45,0; 99,0]	50,0 [2,0; 99,0]	U = 110,0; p = 0,221
Базалоидный	30,0 [20,0; 85,0]	97,0 [95,0;100,0]	U = 15,000; p = 0,039
Полиморфный	7,0 [4,0; 27,5]	57,5 [10,0; 98,0]	U = 44,000; p = 0,061
Одиночные опухолевые клетки	5,0 [1,0; 10,0]	2,0 [1,0; 5,0]	U = 87,000; p = 0,605
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	1/31 (3 %)	1/18 (5 %)	$\chi^2 = 10,823$; p = 0,004
Grade 2	26/31 (84 %)	7/18 (39 %)	
Grade 3	4/31 (13 %)	10/18 (56 %)	
Критерий Т, количество больных, а.ч. (%)			
T1	6/31 (19 %)	2/18 (11 %)	$\chi^2 = 1,721$; p = 0,423
T2	13/31 (42 %)	11/18 (61 %)	
T3	12/31(39 %)	5/18 (28 %)	
Критерий N, количество больных, а.ч. (%)			
N0	21/31 (68 %)	6/18 (33 %)	$\chi^2 = 5,449$; p = 0,019
N1	10/31 (32 %)	12/18 (67 %)	
Количество лимфоузлов с метастазами, Ме [Q1;Q3]	2,5[1,0; 5,0] (n = 10)	2,5 [1,5; 4,5] (n = 12)	U = 56,500; P = 0,843

Продолжение Таблицы 4

Параметр	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n = 31)	есть (n = 18)	
Процент лимфоузлов с метастазами, Me [Q1; Q3]	36,0 [25,0; 75,0] (n = 10)	36,5 [25,0; 69,5] (n = 12)	U = 59,500; p = 1,000
Наличие гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Нет	25/31 (81 %)	16/18 (89 %)	$\chi^2 = 0,567$; p = 0,452
Есть	6/31 (19 %)	2/18 (11 %)	
Рецидивы	2/31 (6 %)	0/18 (0 %)	$\chi^2 = 1,211$; p = 0,271
Объем операции, количество больных, а.ч. (%)			
Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	30/31 (97 %)	17/18 (94 %)	$\chi^2 = 0,158$; p = 0,691
Пульмонэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	1/31 (3 %)	1/18 (6 %)	

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 клиничко-морфологические параметры не различались в группах с ограниченным или обширным распространением опухоли по воздушным пространствам. Связи с объемом выполненной операции не было обнаружено (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика клиничко-морфологических параметров НМРЛ при разных видах распространения опухоли по воздушным пространствам

Параметр	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное (n=16)	обширное (n=15)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	61,0 [53,5; 67,0]	61,0 [57,0; 65,0]	U=110,000 p=0,707
Пол, количество больных, а.ч. (%)			
Мужской	14/16 (87%)	11/15 (73%)	$\chi^2=0,995$; p=0,318
Женский	2/16 (13%)	4/15 (27%)	
Гистотип опухоли, а.ч. (%)			
Аденокарцинома	4/16 (25%)	9/15 (60%)	$\chi^2=3,895$; p=0,048
Плоскоклеточный рак	12/16 (75%)	6/15 (40%)	

Продолжение Таблицы 5

Параметр	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное (n=16)	обширное (n=15)	
Степень дифференцировки, а.ч. (%)			
Grade 1	1/16 (6 %)	2/15 (13 %)	$\chi^2 = 0,635$; p = 0,728
Grade 2	7/16 (44 %)	5/15 (34 %)	
Grade 3	8/16 (50 %)	8/15 (53 %)	
Критерий Т, количество больных, а.ч. (%)			
T1	3/16 (19 %)	6/15 (40 %)	$\chi^2 = 2,971$; p = 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 %)	$\chi^2 = 0,354$; p = 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)	U =42,000; p = 0,838
Процент лимфоузлов с метастазами, Me [Q1; Q3]	40,0 [25,0; 50,0] (n = 9)	33,0 [25,0; 64,0] (n = 10)	U=44,500; p = 1,000
Наличие гематогенных метастазов, количество больных, а.ч. (%)			
Нет	15/16 (94 %)	13/15 (87 %)	$\chi^2 = 0,444$; p = 0,505
Есть	1/16 (6 %)	2/15 (13 %)	
Рецидивы	1/16 (6 %)	0/15 (0 %)	$\chi^2 = 0,969$; p = 0,325
Объем операции, количество больных, а.ч. (%)			
Лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	15/16 (94 %)	15/15 (100 %)	$\chi^2 = 0,969$; p = 0,325
Пульмонэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией	1/16 (6 %)	0/15 (0 %)	

Таким образом, в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями, когда распространения опухоли по воздушным пространствам не было, чаще обнаруживалась низкая степень дифференцировки первичной опухоли и метастатическое поражение лимфоузлов.

В группе пациентов с аденокарциномой в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такого распространения определяется больший возраст больных, обнаруживается

меньший процент ацинарных структур в паренхиматозном компоненте опухоли, меньшее количество лимфоузлов с метастазами и меньший процент лимфоузлов с метастазами. Частота лимфогенного, гематогенного метастазирования и рецидивирования не различалась в случаях с наличием и отсутствием распространения опухоли по воздушным пространствам.

В группе больных с плоскоклеточной карциномой легких в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла реже обнаруживался шиповатый тип структур и выявлялся больший процент структур базалоидного типа, первичная опухоль чаще имела низкую степень дифференцировки, чаще выявлялось метастатическое поражение лимфоузлов.

В случаях с плоскоклеточным раком чаще обнаруживалось ограниченное распространение опухоли по воздушным пространствам, а в случаях с аденокарциномой – массивное.

3.2 Проллиферативная активность первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам

Изучение пролиферативной активности НМРЛ показало, что процент экспрессии Ki67 был выше в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой, а также выше в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0. С остальными клинико-морфологическими параметрами пролиферативная активность не была связана (Таблица 6).

В группе больных с аденокарциномой пролиферативная активность опухоли не различалась в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 7).

Таблица 6 – Пролиферативная активность НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	41,3 [17,8; 63,0](n=74)	U=480,000; p=0,669
Женский	50,2 [12,4; 75,9](n=14)	
Критерий T		
T1	25,4 [9,2; 57,3](n=28)	H=4,205; p=0,122
T2	39,9 [17,8; 69,7](n=34)	
T3	51,1 [23,4; 62,6](n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	26,7 [11,5; 58,5](n=39)	U=703,000; p=0,034
Плоскоклеточный рак	51,5 [26,0; 69,7] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	30,3 [12,4; 50,7] (n=13)	H=4,770; p=0,092
Grade 2	38,9 [11,5; 62,3] (n=50)	
Grade 3	60,0 [22,4; 76,5] (n=25)	
Критерий N		
N0	31,0 [12,4; 47,1] (n=49)	U=587,500; p=0,002
N1	60,0 [26,3; 77,2] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	39,6 [14,9; 65,5] (n=75)	U=442,500; p=0,601
Есть	44,4 [24,8; 72,8] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	40,1 [14,9; 68,9] (n=83)	U=195,000; p=0,829
Есть	43,8 [26,7; 44,4] (n=5)	

Таблица 7 – Пролиферативная активность аденокарциномы легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	24,5 [11,2; 41,0] (n=28)	U=101,500; p=0,105
Женский	60,8 [12,4; 77,2] (n=11)	
Критерий Т		
T1	21,9 [7,5; 60,0] (n=20)	H=2,838; p=0,242
T2	28,5 [17,8; 39,6] (n=10)	
T3	50,7 [22,4; 60,8] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	20,5 [8,3; 57,2] (n=8)	U=99,000; p=0,463
Ацинарный	30,3 [11,5; 58,5] (n=37)	U=0,000; p=1,000

Продолжение Таблицы 7

Параметр	Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости
Папиллярный	29,7 [19,1; 73,5] (n=10)	U=125,000; p=0,631
Микропапиллярный	47,1 [32,7; 75,9] (n=9)	U=84,000; p=0,114
Солидный	26,5 [17,8; 60,8] (n=22)	U=155,000; p=0,372
Одиночные опухолевые клетки	41,0 [20,5; 66,7] (n=16)	U=143,000; p=0,248
Степень дифференцировки		
Grade 1	30,3 [12,4; 50,7] (n=11)	H=0,349; p=0,554
Grade 2	26,3 [8,0; 47,1] (n=17)	
Grade 3	34,9 [17,8; 60,8] (n=11)	
Критерий N		
N0	22,4 [12,4; 34,9] (n=22)	U=144,000; p=0,229
N1	50,7 [10,8; 75,9] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	28,3 [12,4; 54,5] (n=34)	U=76,000; p=0,721
Есть	26,7 [10,8; 74,8] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	28,3 [11,2; 56,5] (n=36)	U=51,500; p=0,916
Есть	26,7 [12,4; 60,8] (n=3)	

Иные результаты были обнаружены в группе с плоскоклеточной карциномой, где пролиферативная активность первичной опухоли была связана с типом структур паренхиматозного компонента, степенью злокачественности новообразования и критерием N1.

Так в случаях с наличием шиповатого типа структур в паренхиматозном компоненте новообразования процент экспрессии Ki67 в опухолевых клетках был ниже в сравнении со случаями, когда подобного типа структур не было (соответственно: 43,8 [24,8; 62,7] и 70,1 [58,4; 82,9]; p = 0,040).

Большой же процент экспрессии Ki67 наблюдался в случаях с Grade 3 (65,8 [59,7; 82,6]) в сравнении со случаями с Grade 1 (36,4 [3,1; 69,7]) и Grade 2 (43,8 [24,8; 62,3]) (p = 0,035), а также в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0 (соответственно: 65,6 [43,8; 79,7] и 42,5 [8,2; 59,7]; p = 0,005) (Таблица 8).

Таблица 8 – Проллиферативная активность плоскоклеточной карциномы легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	53,2 [26,0; 70,1] (n=46)	U=46,000; p=0,348
Женский	31,0 [5,8; 62,6] (n=3)	
Критерий Т		
T1	37,4 [25,4; 52,5] (n=8)	H=1,069; p=0,586
T2	60,6 [20,9; 73,3] (n=24)	
T3	51,5 [42,5; 62,6] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	47,7 [5,8; 71,6] (n=8)	U=141,500; p=0,619
Шиповатого нет	70,1 [58,4; 82,9] (n=11)	U=123,000; p=0,040
Шиповатый есть	43,8 [24,8; 62,7] (n=38)	
Базалоидный	58,4 [26,0; 72,8] (n=19)	U=216,500; p=0,288
Полиморфный	57,3 [40,1; 73,5] (n=26)	U=253,000; p=0,676
Одиночные опухолевые клетки	60,0 [37,6; 70,1] (n=29)	U=227,000; p=0,204
Степень дифференцировки		
Grade 1	36,4 [3,1; 69,7] (n=2)	H=140,000; p=0,035
Grade 2	43,8 [24,8; 62,3] (n=33)	
Grade 3	65,8 [59,7; 82,6] (n=14)	
Критерий N		
N0	42,5 [8,2; 59,7] (n=27)	U=2,814; p=0,005
N1	65,6 [43,8; 79,7] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	54,8 [26,0; 69,7] (n=41)	U=163,000; p=0,989
Есть	44,7 [33,7; 67,9] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	54,8 [24,8; 70,1] (n=47)	U=41,500; p=0,801
Есть	44,1 [43,8; 44,4] (n=2)	

Проллиферативная активность НМРЛ, исследованная путем оценки экспрессии Ki67 в новообразовании в целом, была выше в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями, когда подобного распространения не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Пролиферативная активность НМРЛ в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n=57)	есть (n=31)	
В опухоли в целом	24,8[8,2; 43,1]	69,7[60,0; 79,7]	U=183,000; p=0,001

Подобного рода закономерность наблюдалась при изучении пролиферативной активности опухоли с учетом гистотипа НМРЛ как в случаях с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком (Таблица 10).

Таблица 10 – Пролиферативная активность аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Процент экспрессии Ki67 в опухоли в целом, Me [Q1; Q3]	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет	есть	
В аденокарциноме	20,5 [8,0; 30,3] (n=26)	65,5 [54,5; 75,9] (n=13)	U=28,000; p=0,001
В плоскоклеточном раке	37,6 [8,2; 51,5] (n=31)	71,3 [62,6; 82,6] (n=18)	U=62,000; p=0,001

Пролиферативной активности НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам была выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом (Таблица 11).

Таблица 11 – Пролиферативная активность НМРЛ в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам

Локализация экспрессии	Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]
В опухоли в целом	69,7 [60,0; 79,7] (n=31)
В зоне распространения опухоли по воздушным пространствам	79,6 [71,5; 87,5] (n=31)
Уровень значимости	p = 0,007

Сравнение пролиферативной активности опухоли в зоне распространения по воздушным пространствам с пролиферативной активностью в ткани новообразования в целом с учетом гистотипа НМРЛ, представленного аденокарциномой или плоскоклеточным раком, достоверных различий получено не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Пролиферативная активность опухоли в случаях с распространением опухоли по воздушным пространствам в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам с учетом гистотипа новообразования

Локализация экспрессии	Процент экспрессии Ki67, Ме [Q1; Q3]	
	аденокарцинома (n = 13)	плоскоклеточный рак (n=18)
В опухоли в целом	65,5 [54,5; 75,9]	71,3 [62,6; 82,6]
В зоне распространения опухоли по воздушным пространствам	79,6 [65,2; 84,5]	79,9 [72,5; 88,5]
Уровень значимости	p = 0,059	p = 0,054

Изучение процента экспрессии Ki67 в ткани НМРЛ в группах больных с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам показало, что более высокая пролиферативная активность наблюдается в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения (Таблица 13).

Таблица 13 – Пролиферативная активность НМРЛ в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам при разных видах распространения

Процент экспрессии Ki67, Ме [Q1; Q3]	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	Ограниченное (n = 16)	обширное (n = 15)	
В опухоли в целом	62,8 [59,9; 71,6]	75,9 [62,7; 79,8]	U = 80,500; p = 0,123
В зоне распространения опухоли по воздушным пространствам	73,4 [66,9; 82,5]	84,5 [79,6; 87,6]	U = 70,500; 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 (Таблица 14).

Таблица 14 – Пролиферативная активность в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам при разных видах распространения с учетом гистотипа опухоли

Процент экспрессии Ki67, Me [Q1; Q3]	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное	обширное	
Аденокарцинома			
В опухоли в целом	59,7 [46,7; 63,2] (n = 4)	74,8 [54,5; 77,2] (n = 9)	U = 10,000; p = 0,247
В зоне распространения опухоли по воздушным пространствам	67,8 [58,6; 73,4] (n = 4)	83,5 [79,6; 86,5] (n = 9)	U = 5,000; p = 0,051
Плоскоклеточная карцинома			
В опухоли в целом	65,6 [61,2; 78,1] (n = 12)	78,1 [72,8; 82,9] (n = 6)	U = 19,000; p = 0,122
В зоне распространения опухоли по воздушным пространствам	75,9 [71,4; 87,5] (n = 12)	87,6 [81,3; 91,5] (n = 6)	U = 19,000; p = 0,125

Таким образом, процент экспрессии Ki67 был выше в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой, а также выше в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0. С остальными клинико-морфологическими параметрами пролиферативная активность не была связана.

В группе больных с аденокарциномой пролиферативная активность не была связана ни с одним клинико-морфологическим параметром. В группе больных с плоскоклеточным раком в случаях с наличием шиповатого типа структур в паренхиматозном компоненте новообразования процент экспрессии Ki67 в опухолевых клетках был ниже в сравнении со случаями, когда подобного типа структур не было.

Большой же процент экспрессии Ki67 наблюдался в случаях с Grade 3 в сравнении со случаями с Grade 1 и Grade 2, а также в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0.

Пролиферативная активность опухоли выше в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам в сравнении со случаями без такового как в случаях с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком.

Пролиферативной активности НМРЛ в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам была выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом.

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.

3.3 Воспалительная инфильтрация первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении по воздушным пространствам

Количество CD3+ лимфоцитов, обнаруженных в строме первичного опухолевого узла у больных НМРЛ, было большим в случаях с аденокарциномой в сравнении со случаями с плоскоклеточным раком, а также в случаях с Grade 2 и Grade 3 в сравнении со случаями с Grade 1. Кроме того, большее количество CD3+ лимфоцитов определялось в строме первичного опухолевого узла у больных НМРЛ в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями без таковых (Таблица 15).

Таблица 15 – Количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	321,0 [161,0; 633,0] (n = 74)	U=369,000; p=0,090
Женский	206,0 [102,0; 338,0] (n = 14)	
Критерий Т		
T1	238,5 [160,0; 417,5] (n = 28)	H=1,289; p=0,525
T2	368,5 [136,0; 781,0] (n = 34)	
T3	331,5 [234,0; 457,0] (n = 26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	202,0 [103,0; 321,0] (n = 39)	U=485,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	441,0 [239,0; 781,0] (n = 49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	187,0 [102,0; 280,0] (n = 13)	H=8,553; p=0,014
Grade 2	341,5 [161,0; 740,0] (n = 50)	
Grade 3	321,0 [209,0; 521,0] (n = 25)	
Критерий N		
N0	302,0 [202,0; 521,0] (n = 49)	U=921,500; p=0,778
N1	345,0 [123,0; 680,0] (n = 39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	299,0 [151,0; 549,0] (n = 75)	U=258,500; p=0,007
Есть	549,0 [412,0; 1020,0] (n = 13)	
Наличие рецидивов		
Нет	321,0 [161,0; 576,0] (n = 83)	U=113,500; p=0,092
Есть	102,0 [102,0; 325,00] (n = 5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 16).

В группе больных с плоскоклеточной карциномой количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим при наличии в паренхиматозном компоненте новообразования шиповатого типа структур в сравнении со случаями, когда такие структуры отсутствовали, а также в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями без таковых (Таблица 17).

Таблица 16 – Количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	221,5 [122,5; 321,0] (n=28)	U=115,000; p=0,229
Женский	152,0 [102,0; 321,0] (n=11)	
Критерий T		
T1	205,5[134,5; 321,0](n=20)	H=0,115; p=0,944
T2	173,0 [102,0; 321,0] (n=10)	
T3	234,0 [102,0; 325,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	173,0 [113,0;265,5] (n=8)	U=116,500; p=0,914
Ацинарный	187,0 [103,0; 321,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	140,0 [102,0; 234,0] (n=10)	U=87,000; p=0,082
Микропапиллярный	152,0 [102,0; 234,0] (n=9)	U=80,000; p=0,086
Солидный	205,5 [109,0; 325,0] (n=22)	U=166,000; p=0,562
Одиночные опухолевые клетки	291,0 [115,5; 448,5] (n=16)	U=147,500; p=0,304
Степень дифференцировки		
Grade 1	159,0 [102,0; 280,0] (n=11)	H=3,429; p=0,180
Grade 2	202,0 [117,0; 321,0] (n=17)	
Grade 3	321,0 [128,0; 457,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	205,5 [117,0; 321,0] (n=22)	U=183,000; p=0,921
N1	187,0 [102,0; 440,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	181,5 [103,0; 321,0] (n=34)	U=58,000; p=0,266
Есть	321,0 [187,0; 457,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	205,5 [113,0; 321,0] (n=36)	U=38,000; p=0,414
Есть	102,0 [102,0; 325,0] (n=3)	

Таблица 17 – Количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	426,5 [235,0; 781,0] (n=46)	U=53,000; p=0,518
Женский	549,0 [338,0; 1020,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	452,5 [238,5; 1020,0] (n=8)	H=; p=
T2	564,0 [228,0; 817,5] (n=24)	
T3	345,0 [288,0; 633,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	362,5 [270,5; 654,5] (n=8)	U=154,500; p=0,889
Шиповатого нет	239,0 [123,0; 549,0] (n=11)	U=122,500; p=0,039
Шиповатый есть	555,0 [299,0; 783,0] (n=38)	
Базалоидный	549,0 [217,0; 897,0] (n=19)	U=260,500; p=0,914
Полиморфный	362,5 [234,0; 678,0] (n=26)	U=216,000; p=0,227
Одиночные опухолевые клетки	406,0 [234,0; 633] (n=29)	U=223,000; p=0,176
Степень дифференцировки		
Grade 1	314,5 [217,0; 412,0] (n=2)	H=; p=
Grade 2	549,0 [319,0; 781,0] (n=33)	
Grade 3	316,5 [234,0; 783,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	356,0 [239,0; 783,0] (n=27)	U=275,500; p=0,673
N1	568,0 [235,0; 781,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	345,0 [234,0; 678,0] (n=41)	U=71,500; p=0,013
Есть	874,5 [497,0; 1020,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	441,0 [239,0; 783,0] (n=47)	U=25,000; p=0,277
Есть	264,0 [83,0; 445,0] (n=2)	

Количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с T2 (178,0 [43,0; 488,0]) и T3 (151,5 [14,0; 454,0]) в сравнении с T1 (29,0 [12,0; 105,0]; p = 0,025). Кроме того, количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим у пациентов с плоскоклеточным раком легкого в сравнении со случаями

с аденокарциномой (соответственно: 395,0 [77,0; 488,0] и 29,0 [10,0; 105,0]; $p = 0,001$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	105,0 [29,0; 454,0] (n=74)	U=396,000; p=0,072
Женский	29,0 [12,0; 230] (n=14)	
Критерий T		
T1	29,0 [12,0; 105,0] (n=28)	H=7,335; p=0,025
T2	178,0 [43,0; 488,0] (n=34)	
T3	151,5 [14,0; 454,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	29,0 [10,0; 105,0] (n=39)	U=266,000; p=0,001
Плоскоклеточный рак	395,0 [77,0; 488,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	29,0 [15,0; 105,0] (n=13)	H=5,404; p=0,067
Grade 2	156,0 [34,0; 415,0] (n=50)	
Grade 3	107,5 [12,0; 517,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	43,0 [15,0; 395,0] (n=49)	U=723,000; p=0,051
N1	110,0 [35,0; 488,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	105,0 [29,0; 399,0] (n=75)	U=453,500; p=0,385
Есть	43,0 [15,0; 395,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	105,0 [29,0; 415,0] (n=83)	U=137,000; p=0,186
Есть	15,0 [15,0; 77,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 19).

Таблица 19 – Количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	27,0 [5,0; 105,0] (n=28)	U=148,500; p=0,876
Женский	29,0 [12,0; 45,0] (n=11)	
Критерий T		
T1	29,0 [12,5; 44,5] (n=20)	H=5,272; p=0,072
T2	70,0 [15,0; 110,0] (n=10)	
T3	12,0 [0,0; 15,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	29,0 [22,0; 75,0] (n=8)	U=104,500; p=0,591
Ацинарный	29,0 [12,0; 105,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	17,5 [0,0; 29,0] (n=10)	U=90,000; p=0,101
Микропапиллярный	29,0 [0,0; 105,0] (n=9)	U=128,000; p=0,069
Солидный	22,0 [0,0; 35,0] (n=22)	U=140,500; p=0,193
Одиночные опухолевые клетки	29,0 [0,0; 105,0] (n=16)	U=181,500; p=0,954
Степень дифференцировки		
Grade 1	29,0 [15,0; 105,0] (n=11)	H=3,506; p=0,173
Grade 2	29,0 [15,0; 105,0] (n=17)	
Grade 3	12,0 [0,0; 105,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	22,5 [0,0; 29,0] (n=22)	U=140,000; p=0,188
N1	35,0 [14,0; 105,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	29,0 [12,0; 105,0] (n=34)	U=66,500; p=0,449
Есть	15,0 [0,0; 29,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	29,0 [5,0; 105,0] (n=36)	U=34,000; p=0,305
Есть	15,0 [12,0; 15,0] (n=3)	

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0 (соответственно: 454,0 [198,0; 925,0] и 230,0 [43,0; 454,0]; p = 0,037) (Таблица 20).

Таблица 20 – Количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	395,0 [75,0; 488,0] (n=46)	U=68,000; p=0,983
Женский	395,0 [230,0; 399,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	443,5 [27,5; 791,0] (n=8)	H=0,117; p=0,943
T2	311,5 [86,0; 489,0] (n=24)	
T3	395,0 [198,0; 454,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	454,0 [147,5; 460,0] (n=8)	U=148,500; p=0,761
Шиповатый	397,0 [44,0; 488,0] (n=38)	U=196,000; p=0,765
Базалоидный	395,0 [192,0; 493,0] (n=19)	U=250,000; p=0,737
Полиморфный	351,5 [77,0; 488,0] (n=26)	U=253,0; p=0,676
Одиночные опухолевые клетки	454,0 [178,0; 493,0] (n=29)	U=229,000; p=0,218
Степень дифференцировки		
Grade 1	244,5 [35,0; 354,0] (n=2)	H=2,535; p=0,282
Grade 2	315,0 [77,0; 454,0] (n=33)	
Grade 3	441,5 [178,0; 1061,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	230,0 [43,0; 454,0] (n=27)	U=192,500; p=0,037
N1	454,0 [198,0; 925,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	395,0 [97,0; 488,0] (n=41)	U=145,500; p=0,626
Есть	296,5 [39,0; 496,5] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	395,0 [75,0; 488,0] (n=47)	U=28,500; p=0,363
Есть	137,5 [77,0; 198,0] (n=2)	

Количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим у лиц мужского пола в сравнении с лицами женского пола (соответственно: 213,5 [92,0; 385,0] и 125,5 [79,0; 202,0]; $p = 0,048$), в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с наблюдениями с аденокарциномой (соответственно: 303,0 [200,0; 408,0] и 116,0 [67,0; 189,0];

$p = 0,001$), а также в случаях с Grade 2 (227,0 [116,0; 385,0]) и Grade 3 (147,0 [92,0; 238,0]) в сравнении с Grade 1 (92,0 [56,0; 189,0]; $p = 0,033$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	213,5 [92,0; 385,0] (n=74)	U=344,500; p=0,048
Женский	125,5 [79,0; 202,0] (n=14)	
Критерий T		
T1	147,0 [102,5; 228,5] (n=28)	H=1,369; p=0,504
T2	220,0 [82,0; 324,0] (n=34)	
T3	201,0 [83,0; 405,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	116,0 [67,0; 189,0] (n=39)	U=432,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	303,0 [200,0; 408,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	92,0 [56,0; 189,0] (n=13)	H=6,823; p=0,033
Grade 2	227,0 [116,0; 385,0] (n=50)	
Grade 3	147,0 [92,0; 238,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	211,0 [92,0; 385,0] (n=49)	U=840,500; p=0,336
N1	147,0 [79,0; 317,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	202,0 [83,0; 338,0] (n=75)	U=434,500; p=0,537
Есть	201,0 [116,0; 402,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	209,0 [83,0; 385,0] (n=83)	U=132,500; p=0,179
Есть	92,0 [87,0; 200,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 22).

Таблица 22 – Количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	123,5 [67,0; 202,5] (n=28)	U=119,500; p=0,289
Женский	92,0 [31,0; 147,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	129,5 [80,0; 196,5] (n=20)	H=3,295; p=0,193
T2	119,5 [65,0; 209,0] (n=10)	
T3	87,0 [51,0; 101,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	152,5 [88,5; 268,5] (n=8)	U=92,000; p=0,325
Ацинарный	116,0 [67,0; 189,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	120,0 [67,0; 201,0] (n=10)	U=136,000; p=0,908
Микропапиллярный	147,0 [79,0; 204,0] (n=9)	U=112,500; p=0,548
Солидный	123,5 [78,0; 147,0] (n=22)	U=181,500; p=0,887
Одиночные опухолевые клетки	119,5 [61,5; 147,0] (n=16)	U=162,500; p=0,549
Степень дифференцировки		
Grade 1	67,0 [31,0; 147,0] (n=11)	H=5,136; p=0,077
Grade 2	147,0 [93,0; 214,0] (n=17)	
Grade 3	101,0 [78,0; 147,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	119,5 [78,0; 209,0] (n=22)	U=159,500; p=0,444
N1	112,0 [65,0; 147,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	106,5 [67,0; 147,0] (n=34)	U=62,000; p=0,345
Есть	147,0 [116,0; 201,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	119,5 [66,0; 168,0] (n=36)	U=53,500; p=1,000
Есть	92,0 [87,0; 201,0] (n=3)	

Также в группе больных с плоскоклеточной карциномой количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 23).

Таблица 23 – Количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	301,5 [162,0; 409,0] (n=46)	U=68,000; p=0,983
Женский	338,0 [202,0; 385,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	228,5[186,5; 322,5] (n=8)	H=2,439; p=0,295
T2	238,0 [109,0; 405,5] (n=24)	
T3	385,0 [202,0; 415,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	356,0 [272,0; 477,5] (n=8)	U=115,000; p=0,218
Шиповатый	301,5 [200,0; 415,0] (n=38)	U=199,000; p=0,819
Базалоидный	317,0 [200,0; 409,0] (n=19)	U=242,000; p=0,610
Полиморфный	303,0 [202,0; 409,0] (n=26)	U=240,000; p=0,487
Одиночные опухолевые клетки	307,0 [202,0; 409,0] (n=29)	U=234,500; p=0,263
Степень дифференцировки		
Grade 1	379,0 [306,0; 452,0] (n=2)	H=1,012; p=0,603
Grade 2	307,0 [162,0; 408,0] (n=33)	
Grade 3	230,5 [202,0; 402,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	307,0 [202,0; 430,0] (n=27)	U=259,000; p=0,451
N1	238,0 [120,0; 402,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	300,0 [202,0; 408,0] (n=41)	U=155,5; p=0,829
Есть	354,0 [112,5; 522,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	306,0 [202,0; 409,0] (n=47)	U=15,000; p=0,111
Есть	131,5 [63,0; 200,0] (n=2)	

Большее количество CD20+ лимфоцитов в строме первичной опухоли наблюдалось в группе больных с плоскоклеточной карциномой в сравнении с группой пациентов с аденокарциномой (соответственно: 144,0 [86,0; 283,0] и 56,0 [22,0; 182,0]; p = 0,001), а также в случаях с Grade 2 (104,0 [45,0; 259,0])

и Grade 3 (124,0 [83,0; 212,0]) в сравнении со случаями с Grade 1 (29,0 [14,0; 78,0]; $p = 0,046$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Количество CD20+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	111,0 [42,0; 218,0] (n=74)	U=406,000; p=0,203
Женский	76,5 [29,0; 182,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	86,0 [43,5; 198,5] (n=28)	H=1,919; p=0,383
T2	89,0 [28,0; 212,0] (n=34)	
T3	168,0 [69,0;338,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	56,0 [22,0; 182,0] (n=39)	U=577,000; p=0,001
Плоскоклеточный рак	144,0 [86,0; 283,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	29,0 [14,0; 78,0] (n=13)	H=6,140; p=0,046
Grade 2	104,0 [45,0; 259,0] (n=50)	
Grade 3	124,0 [83,0; 212,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	109,0 [45,0; 215,0] (n=49)	U=908,000; p=0,693
N1	90,0 [29,0; 212,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	97,0 [34,0; 218,0] (n=75)	U=482,000; p=0,953
Есть	111,0 [69,0; 209,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	109,0 [39,0; 215,0] (n=83)	U=149,500; p=0,300
Есть	69,0 [28,0; 112,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD20+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 25).

Таблица 25 – Количество CD20+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	48,5 [14,0; 179,5] (n=28)	U=137,000; p=0,617
Женский	78,0 [29,0; 182,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	80,0 [39,5; 198,5] (n=20)	H=6,543; p=0,058
T2	25,0 [5,0; 52,0] (n=10)	
T3	83,0 [0,0; 182,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	77,5 [21,5; 204,0] (n=8)	U=105,000; p=0,604
Ацинарный	52,0 [22,0; 182,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	37,0 [5,0; 75,0] (n=10)	U=110,000; p=0,328
Микропапиллярный	29,0 [5,0; 75,0] (n=9)	U=101,000; p=0,319
Солидный	79,5 [33,0; 171,0] (n=22)	U=147,000; p=0,263
Одиночные опухолевые клетки	39,0 [0,0; 130,5] (n=16)	U=141,500; p=0,230
Степень дифференцировки		
Grade 1	29,0 [5,0; 78,0] (n=11)	H=3,083; p=0,214
Grade 2	75,0 [28,0; 188,0] (n=17)	
Grade 3	90,0 [52,0; 182,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	63,5 [28,0; 188,0] (n=22)	U=169,000; p=0,620
N1	56,0 [22,0; 90,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	54,0 [22,0; 171,0] (n=34)	U=76,000; p=0,721
Есть	77,0 [28,0; 209,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	54,0 [18,0; 179,5] (n=36)	U=44,500; p=0,635
Есть	112,0 [28,0; 182,0] (n=3)	

Также не было обнаружено различий в количестве CD20+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами и в группе больных с плоскоклеточной карциномой легкого (Таблица 26).

Таблица 26 – Количество CD20+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	149,0 [86,0; 283,0] (n=46)	U=48,000; p=0,404
Женский	50,0 [5,0; 360,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	104,0 [46,0; 211,0] (n=8)	H=2,806; p=0,246
T2	129,5 [86,0; 215,0] (n=24)	
T3	240,0 [109,0; 360,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	162,0 [62,5; 318,0] (n=8)	U=157,500; p=0,956
Шиповатый	130,0 [86,0; 320,0] (n=38)	U=189,500; p=0,649
Базалоидный	124,0 [23,0; 320,0] (n=19)	U=239,000; p=0,566
Полиморфный	185,5 [86,0; 298,0] (n=26)	U=251,500; p=0,653
Одиночные опухолевые клетки	159,0 [89,0; 328,0] (n=29)	U=236,000; p=0,276
Степень дифференцировки		
Grade 1	120,0 [25,0; 215,0] (n=2)	H=0,405; p=0,817
Grade 2	136,0 [84,0; 320,0] (n=33)	
Grade 3	178,0 [111,0; 218,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	154,0 [84,0; 283,0] (n=27)	U=287,000; p=0,849
N1	134,0 [86,0; 320,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	159,0 [86,0; 298,0] (n=41)	U=146,000; p=0,636
Есть	117,5 [89,0; 175,5] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	154,0 [86,0; 298,0] (n=47)	U=12,000; p=0,081
Есть	38,5 [8,0; 69,0] (n=2)	

Количество CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ у лиц мужского пола было большим в сравнении с лицами женского пола (соответственно: 188,0 [71,0; 293,0] и 19,5 [5,0; 193]; $p = 0,015$), а также в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой (соответственно: 207,0 [101,0; 319,0] и 85,0 [5,0; 193,0]; $p = 0,001$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Количество CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	188,0 [71,0; 293,0] (n=74)	U=304,000; p=0,015
Женский	19,5 [5,0; 193] (n=14)	
Критерий Т		
T1	91,5 [4,0; 240,0] (n=28)	H=5,133; p=0,077
T2	195,5 [71,0; 309,0] (n=34)	
T3	196,5 [82,0; 274,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	85,0 [5,0; 193,0] (n=39)	U=494,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	207,0 [101,0; 319,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	80,0 [5,0; 192,0] (n=13)	H=3,969; p=0,137
Grade 2	123,5 [23,0; 292,9] (n=50)	
Grade 3	193,0 [94,0; 293,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	113,0 [25,0; 215,0] (n=49)	U=806,500; p=0,212
N1	199,0 [54,0; 317,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	131,0 [25,0; 223,0] (n=75)	U=397,500; p=0,293
Есть	274,0 [108,0; 309,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	134,0 [49,0; 292] (n=83)	U=158,500; p=0,382
Есть	11,0 [10,0; 193,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой связи между количеством CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла и разными клинико-морфологическими параметрами не было обнаружено (Таблица 28).

В группе больных с плоскоклеточным раком также не было выявлено связи между количеством CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла и разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 29).

Таблица 28 – Количество CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	111,5 [8,0; 204,0] (n=28)	U=110,000; p=0,175
Женский	16,0 [4,0; 91,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	37,5 [3,0; 122,5] (n=20)	H=4,627; p=0,099
T2	100,5 [23,0; 213,0] (n=10)	
T3	158,0 [11,0; 200,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	69,5 [3,0; 100,5] (n=8)	U=77,500; p=0,133
Ацинарный	91,0 [5,0; 193,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	32,0 [3,0; 131,0] (n=10)	U=106,5; p=0,274
Микропапиллярный	23,0 [5,0; 131,0] (n=9)	U=115,000; p=0,607
Солидный	88,0 [5,0; 193,0] (n=22)	U=172,000; p=0,681
Одиночные опухолевые клетки	99,0 [8,0; 236,0] (n=16)	U=150,500; p=0,346
Степень дифференцировки		
Grade 1	70,0 [2,0; 110,0] (n=11)	H=4,364; p=0,113
Grade 2	23,0 [4,0; 131,0] (n=17)	
Grade 3	158,0 [85,0; 213,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	82,5 [4,0; 131,0] (n=22)	U=169,000; p=0,620
N1	110,0 [5,0; 200,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	88,0 [11,0; 193,0] (n=34)	U=63,000; p=0,366
Есть	3,0 [3,0; 110,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	88,0 [5,0; 195,5] (n=36)	U=42,500; p=0,562
Есть	11,0 [3,0; 193,0] (n=3)	

Таблица 29 – Количество CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	207,0 [101,0; 328,0] (n=46)	U=59,500; p=0,707
Женский	212,0 [11,0; 306,0] (n=3)	
Критерий T		
T1	299,5 [104,5; 359,0] (n=8)	H=0,875; p=0,646
T2	206,0 [88,5; 357,0] (n=24)	
T3	207,0 [94,0; 299,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	209,0 [195,5; 244,5] (n=8)	U=155,500; p=0,912
Шиповатый	213,0 [101,0; 328,0] (n=28)	U=165,500; p=0,303
Базалоидный	212,0 [107,0; 356,0] (n=19)	U=485,500; p=0,529
Полиморфный	206,0 [82,0; 293,0] (n=26)	U=203,500; p=0,139
Одиночные опухолевые клетки	211,0 [101,0; 356,0] (n=29)	U=265,500; p=0,625
Степень дифференцировки		
Grade 1	250,5 [192,0; 309,0] (n=2)	H=0,167; p=0,919
Grade 2	207,0 [101,0; 319,0] (n=33)	
Grade 3	209,5 [94,0; 358,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	201,0 [94,0; 299,0] (n=27)	U=227,500; p=0,165
N1	248,0 [106,0; 368,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	205,0 [82,0; 306,0] (n=41)	U=98,000; p=0,076
Есть	304,0 [194,0; 405,5] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	207,0 [101,0; 319,0] (n=47)	U=46,000; p=0,979
Есть	249,0 [10,0; 488,0] (n=2)	

Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ был выше в случаях плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой (соответственно: 1,1 [0,5; 2,1] и 0,2 [0,1; 0,9]; p = 0,001), а также в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0 (соответственно: 1,2 [0,2; 2,2] и 0,5 [0,1; 1,1]; p =0,028) (Таблица 30).

Таблица 30 – Коэффициент CD4+/CD8+лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,8 [0,2; 1,8] (n=74)	U=44,000; p=0,377
Женский	0,7 [0,2; 1,1] (n=14)	
Критерий Т		
T1	0,3 [0,1; 1,4] (n=28)	H=3,077; p=0,215
T2	0,9 [0,2; 1,8] (n=34)	
T3	0,9 [0,1; 1,8] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,2 [0,1; 0,9] (n=39)	U=511,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	1,1 [0,5; 2,1] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,4 [0,2; 0,9] (n=13)	H=1,572; p=0,456
Grade 2	0,9 [0,2; 1,6] (n=50)	
Grade 3	0,9 [0,1; 2,1] (n=25)	
Критерий N		
N0	0,5 [0,1; 1,1] (n=49)	U=693,500; p=0,028
N1	1,2 [0,2; 2,2] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,9 [0,2; 1,8] (n=75)	U=423,000; p=0,452
Есть	0,3 [0,1; 1,6] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,9 [0,2; 1,7] (n=83)	U=155,500; p=0,353
Есть	0,2 [0,1; 0,4] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого коэффициент CD4+/CD8+ строме первичного опухолевого узла был связан с морфологией паренхиматозного компонента новообразования. При этом в случаях с наличием папиллярных структур коэффициент CD4+/CD8+ был ниже в сравнении со случаями с их отсутствием (соответственно: 0,1 [0,0; 0,2] и 0,3 [0,1; 1,1]; p = 0,038) (Таблица 31).

Таблица 31 – Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клиничко-морфологическими параметрами

Параметр	Коэффициент CD4+/CD8+ в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,2 [0,1; 0,7] (n=28)	U=143,000; p=0,743
Женский	0,2 [0,1; 0,9] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,2 [0,1; 0,7] (n=20)	H=3,072; p=0,216
T2	0,5 [0,2; 1,3] (n=10)	
T3	0,1 [0,0; 0,2] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	0,3 [0,1; 0,7] (n=8)	U=115,5; p=0,886
Ацинарный	0,2 [0,1; 0,9] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Нет папиллярного	0,3 [0,1; 1,1] (n=28)	U=77,000; p=0,038
Есть папиллярный	0,1 [0,0; 0,2] (n=10)	
Микропапиллярный	0,2 [0,0; 0,6] (n=9)	U=105,500; p=0,400
Солидный	0,2 [0,0; 0,9] (n=22)	U=158,000; p=0,419
Одиночные опухолевые клетки	0,2 [0,0; 0,7] (n=16)	U=177,500; p=0,864
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,4 [0,2; 0,9] (n=11)	H=2,203; p=0,332
Grade 2	0,2 [0,1; 0,9] (n=17)	
Grade 3	0,1 [0,0; 0,9] (n=11)	
Критерий N		
N0	0,2 [0,0; 0,5] (n=22)	U=149,000; p=0,289
N1	0,2 [0,1; 1,7] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,2 [0,0; 0,9] (n=34)	U=63,000; p=0,366
Есть	0,1 [0,0; 0,3] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,2 [0,0; 0,9] (n=36)	U=38,000; p=0,414
Есть	0,1 [0,1; 0,2] (n=3)	

Коэффициент CD4+/CD8+ в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого не различался в случаях с разными клиничко-морфологическими параметрами (Таблица 32).

Таблица 32 – Коэффициент CD4+/CD8+лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в строме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	1,1 [0,4; 2,1] (n=46)	U=67,500; p=0,967
Женский	1,1 [1,0; 1,2] (n=3)	
Критерий Т		
T1	1,4 [0,4; 2,5] (n=8)	H=0,177; p=0,915
T2	1,1 [0,5; 2,1] (n=24)	
T3	1,1 [0,9; 1,8] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	0,9 [0,5; 1,4] (n=8)	U=133,500; p=0,472
Шиповатый	1,1 [0,4; 2,1] (n=38)	U=200,000; p=0,839
Базалоидный	0,9 [0,8; 1,6] (n=19)	U=249,500; p=0,729
Полиморфный	1,1 [0,4; 2,1] (n=26)	U=271,500; p=0,983
Одиночные опухолевые клетки	1,1 [0,8; 1,7] (n=29)	U=274,000; p=0,753
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,6 [0,1;1,0] (n=2)	H=3,919; p=0,141
Grade 2	1,0 [0,4; 1,7] (n=33)	
Grade 3	1,7 [0,9; 2,7] (n=14)	
Критерий N		
N0	1,0 [0,2; 1,8] (n=27)	U=204,000; p=0,063
N1	1,4 [0,9; 3,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	1,1 [0,6; 2,1] (n=41)	U=144,500; p=0,607
Есть	1,1 [0,2; 2,4] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	1,1 [0,5; 2,1] (n=47)	U=43,500; p=0,879
Есть	1,8 [0,4; 3,1] (n=2)	

Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой (соответственно: 98,0 [35,0; 203,0] и 12,0 [6,0; 51,0]; p = 0,00) (Таблица 33).

Таблица 33 – Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	59,5 [12,0; 190,0] (n=74)	U=428,500; p=0,309
Женский	16,5 [10,0; 145,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	32,0 [9,5; 280,0] (n=28)	H=0,435; p=0,804
T2	54,5 [12,0; 184,0] (n=34)	
T3	68,5 [12,0; 145,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	12,0 [6,0; 51,0] (n=39)	U=528,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	98,0 [35,0; 203,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	12,0 [7,0; 129,0] (n=13)	H=3,266; p=0,195
Grade 2	84,0 [17,0; 203,0] (n=50)	
Grade 3	33,0 [10,0; 125,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	51,0 [12,0; 220,0] (n=49)	U=789,000; p=0,163
N1	47,0 [6,0; 102,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	44,0 [11,0; 129,0] (n=75)	U=354,000; p=0,118
Есть	145,0 [17,0; 280,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	51,0 [12,0; 193,0] (n=83)	U=151,500; p=0,317
Есть	12,0 [12,0; 14,0] (n=5)	

Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 34).

Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого было большим в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями, когда гематогенных метастазов не было (соответственно: 203,0 [123,5; 282,0] и 87,0 [33,0; 190,0]; $p = 0,015$) (Таблица 35).

Таблица 34 – Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	12,0 [7,5; 128,5] (n=28)	U=135,000; p=0,564
Женский	12,0 [6,0; 32,0] (n=11)	
Критерий T		
T1	12,0 [3,5; 90,0] (n=20)	H=0,568; p=0,753
T2	16,5 [12,0; 48,0] (n=10)	
T3	12,0 [6,0; 12,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	14,5 [5,5; 29,0] (n=8)	U=108,500; p=0,694
Ацинарный	12,0 [9,0; 51,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	12,0 [6,0; 37,0] (n=10)	U=123,000; p=0,584
Микропапиллярный	12,0 [6,0; 37,0] (n=9)	U=113,000; p=0,559
Солидный	12,0 [6,0; 51,0] (n=22)	U=159,500; p=0,444
Одиночные опухолевые клетки	12,0 [6,0; 88,5] (n=16)	U=173,500; p=0,775
Степень дифференцировки		
Grade 1	12,0 [6,0; 129,0] (n=11)	H=1,129; p=0,568
Grade 2	17,0 [10,0; 51,0] (n=17)	
Grade 3	11,0 [6,0; 12,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	12,0 [10,0; 128,0] (n=22)	U=170,000; p=0,640
N1	12,0 [6,0; 37,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	12,0 [9,0; 51,0] (n=34)	U=78,000; p=0,784
Есть	12,0 [6,0; 17,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	12,0 [6,0; 89,5] (n=36)	U=48,000; p=0,772
Есть	12,0 [11,0; 12,0] (n=3)	

Таблица 35 – Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	97,0 [34; 193,0] (n=46)	U=22,500; p=0,055
Женский	282,0 [145,0; 303,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	251,0 [57,0; 282,0] (n=8)	H=2,311; p=0,315
T2	97,5 [19,0; 187,0] (n=24)	
T3	97,0 [47,0; 145,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	99,5 [63,0; 202,0] (n=8)	U=144,000; p=0,668
Шиповатый	100,0 [44,0; 220,0] (n=38)	U=163,000; p=0,276
Базалоидный	97,0 [31,0; 282,0] (n=19)	U=256,500; p=0,845
Полиморфный	99,5 [44,0; 190,0] (n=26)	U=257,000; p=0,740
Одиночные опухолевые клетки	97,0 [44,0; 190,0] (n=29)	U=275,000; p=0,760
Степень дифференцировки		
Grade 1	95,5 [7,0; 184,0] (n=2)	H=0,542; p=0,763
Grade 2	100,0 [44,0; 220,0] (n=33)	
Grade 3	74,0 [33,0; 193,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	145,0 [35,0; 282,0] (n=27)	U=213,500; p=0,095
N1	92,0 [31,0; 115,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	87,0 [33,0; 190,0] (n=41)	U=73,500; p=0,015
Есть	203,0 [123,5; 282,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	98,0 [35,0; 220,0] (n=47)	U=36,500; p=0,613
Есть	79,5 [14,0; 145,0] (n=2)	

Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой (соответственно: 0,0 [0,0; 18,0] и 0,0 [0,0; 0,0]; $p = 0,001$) (Таблица 36).

Таблица 36 – Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 9,0] (n=74)	U=507,500; p=0,909
Женский	0,0 [0,0; 3,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 3,0] (n=28)	H=0,158; p=0,924
T2	0,0 [0,0; 18,0] (n=34)	
T3	0,0 [0,0; 28,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,0 [0,0;0,0] (n=39)	U=538,500; p=0,001
Плоскоклеточный рак	0,0 [0,0; 18,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=13)	H=7,642; p=0,022
Grade 2	0,0 [0,0; 18,0] (n=50)	
Grade 3	0,0 [0,0; 18,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 3,0] (n=49)	U=830,000; p=0,294
N1	0,0 [0,0; 18,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 8,0] (n=75)	U=484,500; p=0,977
Есть	0,0 [0,0; 18,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 9,0] (n=83)	U=179,000; p=0,614
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 37).

В группе больных с плоскоклеточной карциномой легкого количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла также не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 38).

Таблица 37 – Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,0] (n=28)	U=137,000; p=0,607
Женский	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 0,0] (n=20)	H=1,665; p=0,435
T2	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	
T3	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	0,0 [0,0; 0,0] (n=8)	U=104,000; p=0,579
Ацинарный	0,0 [0,0; 0,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	U=139,000; p=0,987
Микропапиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	U=129,500; p=0,986
Солидный	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=174,000; p=0,723
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 0,0] (n=16)	U=177,000; p=0,853
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	H=2,36; p=0,307
Grade 2	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Grade 3	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=182,000; p=0,899
N1	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=34)	U=75,000; p=0,689
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=36)	U=48,000; p=0,289
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=3)	

Таблица 38 – Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD4+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 18,0] (n=46)	U=27,000; p=0,084
Женский	47,0 [18,0; 175,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	42,5 [0,0; 123,5] (n=8)	H=2,467; p=0,291
T2	0,0 [0,0; 18,0] (n=24)	
T3	0,0 [0,0; 18,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	0,0 [0,0; 9,0] (n=8)	U=122,000; p=0,299
Шиповатый	0,0 [0,0; 49,0] (n=38)	U=206,000; p=0,952
Базалоидный	18,0 [0,0; 47,0] (n=19)	U=234,500; p=0,502
Полиморфный	2,0 [0,0; 47,0] (n=26)	U=264,500; p=0,864
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 47,0] (n=29)	U=279,000; p=0,831
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=2)	H=4,865; p=0,088
Grade 2	0,0 [0,0; 18,0] (n=33)	
Grade 3	18,0 [0,0; 72,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 18,0] (n=27)	U=233,000; p=0,202
N1	18,0 [0,0; 61,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 18,0] (n=41)	U=161,000; p=0,946
Есть	9,0 [0,0; 21,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 24] (n=47)	U=43,000; p=0,859
Есть	9,0 [0,0; 18,0] (n=2)	

Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой (соответственно: 72,0 [30,0; 202,0] и 0,0 [0,0; 9,0]; $p = 0,001$), в случаях с T2 (30,0 [7,0; 105,0] и T3 (38,5 [5,0; 215,0] в сравнении со случаями с T1 (6,0 [0,0; 39,0]; $p = 0,016$), а также в случаях с Grade 2 (34,5 [6,0; 105,0])

и Grade 3 (30,0 [6,0; 85,0]) в сравнении со случаями с Grade 1 (0,0 [0,0; 8,0]; $p = 0,017$) (Таблица 39).

Таблица 39 – Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	30,0 [4,0; 85,0] (n=74)	U=348,500; p=0,054
Женский	6,0 [0,0; 35,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	6,0 [0,0; 39,0] (n=28)	H=8,311; p=0,016
T2	30,0 [7,0; 105,0] (n=34)	
T3	38,5 [5,0; 215,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,0 [0,0; 9,0] (n=39)	U=272,000; p=0,001
Плоскоклеточный рак	72,0 [30,0; 202,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 8,0] (n=13)	H=8,132; p=0,017
Grade 2	34,5 [6,0; 105,0] (n=50)	
Grade 3	30,0 [6,0; 85,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	30,0 [5,0; 84,0] (n=49)	U=869,500; p=0,473
N1	23,0 [0,0; 85,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	30,0 [0,0; 85,0] (n=75)	U=471,500; p=0,855
Есть	9,0 [4,0; 44,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	30,0 [0,0; 85,0] (n=83)	U=192,000; p=0,787
Есть	9,0 [9,0; 30,0] (n=5)	

Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 40).

Таблица 40 – Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клиничко-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	1,0 [0,0; 9,0] (n=28)	U=151,500; p=0,950
Женский	0,0 [0,0; 10,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 8,5] (n=20)	H=0,412; p=0,814
T2	4,5 [0,0; 10,0] (n=10)	
T3	0,0 [0,0; 9,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	6,5 [1,0; 30,5] (n=8)	U=88,000; p=0,259
Ацинарный	0,0 [0,0; 9,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	0,0 [0,0; 9,0] (n=10)	U=127,000; p=0,679
Микропапиллярный	0,0 [0,0; 8,0] (n=9)	U=107,000; p=0,429
Солидный	0,0 [0,0; 9,0] (n=22)	U=185,500; p=0,977
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 7,0] (n=16)	U=135,500; p=0,171
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 5,0] (n=11)	H=1,394; p=0,498
Grade 2	2,0 [0,0; 9,0] (n=17)	
Grade 3	5,0 [0,0; 34,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	5,0 [0,0; 18,0] (n=22)	U=139,500; p=0,183
N1	0,0 [0,0; 7,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 9,0] (n=34)	U=66,500; p=0,449
Есть	4,0 [2,0; 9,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 9,5] (n=36)	U=32,500; p=0,268
Есть	9,0 [5,0; 9,0] (n=3)	

Также в группе с плоскоклеточным раком количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого не различалось в случаях с разными клиничко-морфологическими параметрами (Таблица 41).

Таблица 41 – Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD8+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	74,0 [30,0; 202,0] (n=46)	U=63,500; p=0,835
Женский	35,0 [7,0; 228,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	34,5 [19,0; 64,5] (n=8)	H=2,711; p=0,258
T2	80,5 [22,5; 114,5] (n=24)	
T3	120,0 [30,0; 228,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	71,0 [15,0; 306,0] (n=8)	U=153,000; p=0,857
Шиповатый	66,5 [30,0; 202,0] (n=38)	U=191,500; p=0,684
Базалоидный	57,0 [7,0; 202,0] (n=19)	U=253,500; p=0,795
Полиморфный	50,5 [23,0; 167,0] (n=26)	U=268,000; p=0,923
Одиночные опухолевые клетки	85,0 [30,0; 210,0] (n=29)	U=228,000; p=0,211
Степень дифференцировки		
Grade 1	205,0 [8,0; 402,0] (n=2)	H=0,871; p=0,647
Grade 2	76,0 [30,0; 210,0] (n=33)	
Grade 3	52,0 [9,0; 109,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	44,0 [22,0; 215,0] (n=27)	U=289,000; p=0,880
N1	85,0 [30,0; 120,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	85,0 [30,0; 202,0] (n=41)	U=121,500; p=0,255
Есть	36,5 [7,0; 82,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	76,0 [23,0; 202,0] (n=47)	U=34,500; p=0,544
Есть	37,0 [30,0; 44,0] (n=2)	

Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 42).

Таблица 42 – Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,0] (n=74)	U=517,500; p=1,000
Женский	0,0 [0,0; 0,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 0,5] (n=28)	H=2,635; p=0,268
T2	0,0 [0,0; 0,0] (n=34)	
T3	0,0 [0,0; 3,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,0 [0,0; 0,0] (n=39)	U=821,000; p=0,260
Плоскоклеточный рак	0,0 [0,0; 1,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=13)	H=4,014; p=0,134
Grade 2	0,0 [0,0; 0,0] (n=50)	
Grade 3	0,0 [0,0; 1,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,0] (n=49)	U=906,000; p=0,681
N1	0,0 [0,0; 0,0] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=75)	U=480,000; p=0,934
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=83)	U=204,000; p=0,957
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 43).

В группе больных с плоскоклеточной карциномой количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла легкого также не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 44).

Таблица 43 – Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,0] (n=28)	U=144,500; p=0,779
Женский	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 0,0] (n=20)	H=2,340; p=0,310
T2	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	
T3	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	0,0 [0,0; 0,0] (n=8)	U=100,000; p=0,485
Ацинарный	0,0 [0,0; 0,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	U=132,000; p=0,804
Микропапиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	U=125,000; p=0,864
Солидный	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=165,000; p=0,543
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 0,0] (n=16)	U=163,500; p=0,568
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	H=3,715; p=0,156
Grade 2	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Grade 3	0,0 [0,0; 2,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=169,000; p=0,620
N1	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=34)	U=72,500; p=0,614
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=36)	U=42,000; p=0,544
Есть	0,0 [0,0; 3,0] (n=3)	

Таблица 44 – Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD20+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	74,0 [30,0; 202,0] (n=46)	U=60,000; p=0,723
Женский	35,0 [7,0; 228,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	34,5 [19,0; 64,5] (n=8)	H=2,349; p=0,309
T2	80,5 [22,5; 114,5] (n=24)	
T3	120,0 [30,0; 228,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	71,0 [15,0; 306,0] (n=8)	U=136,500; p=0,525
Шиповатый	66,5 [30,0; 202,0] (n=38)	U=191,000; p=0,675
Базалоидный	57,0 [7,0; 202,0] (n=19)	U=254,000; p=0,803
Полиморфный	50,5 [23,0; 167,0] (n=26)	U=255,500; p=0,716
Одиночные опухолевые клетки	85,0 [30,0; 210,0] (n=29)	U=244,500; p=0,915
Степень дифференцировки		
Grade 1	205,0 [8,0; 402,0] (n=2)	H=0,725; p=0,696
Grade 2	76,0 [30,0; 210,0] (n=33)	
Grade 3	52,0 [9,0; 109,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	44,0 [22,0; 215,0] (n=27)	U=296,500; p=1,000
N1	85,0 [30,0; 120,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	85,0 [30,0; 202,0] (n=41)	U=148,500; p=0,685
Есть	36,5 [7,0; 82,0] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	76,0 [23,0; 202,0] (n=47)	U=34,000; p=0,528
Есть	37,0 [30,0; 44,0] (n=2)	

Количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой (соответственно: 7,0 [0,0; 30,0] и 0,0 [0,0; 6,0]; p = 0,002) (Таблица 45).

Таблица 45 – Количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	4,5 [0,0; 25,0] (n=74)	U=366,000; p=0,084
Женский	0,0 [0,0; 6,0] (n=14)	
Критерий Т		
T1	1,5 [0,0; 12] (n=28)	H=0,672; p=0,715
T2	4,5 [0,0; 25,0] (n=34)	
T3	5,0 [0,0; 28,0] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,0 [0,0; 6,0] (n=39)	U=578,000; p=0,002
Плоскоклеточный рак	7,0 [0,0; 30,0] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 4,0] (n=13)	H=4,238; p=0,120
Grade 2	5,0 [0,0; 21,0] (n=50)	
Grade 3	4,0 [0,0; 28,0] (n=25)	
Критерий N		
N0	4,0 [0,0; 28,0] (n=39)	U=939,000; p=0,893
N1	4,0 [0,0; 14,0] (n=49)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	4,0 [0,0; 23,0] (n=75)	U=439,500; p=0,576
Есть	12,0 [0,0; 21,0] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	4,0 [0,0; 25,0] (n=83)	U=175,500; p=0,570
Есть	0,0 [0,0; 17,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 46).

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла также не различалось в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 47).

Таблица 46 – Количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 6,0] (n=28)	U=120,000; p=0,296
Женский	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 8,0] (n=20)	H=0,024; p=0,988
T2	0,0 [0,0; 6,0] (n=10)	
T3	0,0 [0,0; 5,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	0,0 [0,0; 0,0] (n=8)	U=78,000; p=0,137
Ацинарный	0,0 [0,0; 6,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	U=112,000; p=0,362
Микропапиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	U=109,500; p=0,482
Солидный	0,0 [0,0; 17,0] (n=22)	U=159,000; p=0,436
Одиночные опухолевые клетки	1,5 [0,0; 17,0] (n=16)	U=137,000; p=0,184
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 4,0] (n=11)	H=3,630; p=0,163
Grade 2	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Grade 3	3,0 [0,0; 28,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 4,0] (n=22)	U=177,500; p=0,799
N1	0,0 [0,0; 6,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 6,0] (n=34)	U=73,000; p=0,629
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 5,5] (n=36)	U=53,000; p=0,979
Есть	0,0 [0,0; 17,0] (n=3)	

Таблица 47 – Количество CD68+ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD68+ макрофагов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	7,0 [0,0; 30,0] (n=46)	U=68,500; p=1,000
Женский	6,0 [0,0; 104,0] (n=3)	
Критерий Т		
T1	8,0 [3,0; 72,0] (n=8)	H=0,300; p=0,861
T2	6,5 [0,0; 44,5] (n=24)	
T3	12,0 [0,0; 30,0] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	11,5 [5,0; 21,5] (n=8)	U=151,000; p=0,814
Шиповатый	6,5 [2,0; 26,0] (n=38)	U=200,500; p=0,848
Базалоидный	25,0 [0,0; 78,0] (n=19)	U=192,000; p=0,111
Полиморфный	6,0 [0,0; 30,0] (n=26)	U=271,500; p=0,983
Одиночные опухолевые клетки	12,0 [3,0; 63,0] (n=29)	U=231,500; p=0,238
Степень дифференцировки		
Grade 1	8,5 [0,0; 17,0] (n=2)	H=0,305; p=0,859
Grade 2	7,0 [2,0; 30,0] (n=33)	
Grade 3	8,0 [0,0; 49,0] (n=14)	
Критерий N		
N0	6,0 [2,0; 30,0] (n=27)	U=0,294; p=0,959
N1	7,0 [0,0; 63,0] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	6,0 [0,0; 33,0] (n=41)	U=131,000; p=0,379
Есть	14,5 [7,5; 25,5] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	7,0 [0,0; 33,0] (n=47)	U=37,500; p=0,649
Есть	10,5 [0,0; 21,0] (n=2)	

Коэффициент CD4+/CD8+лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла был выше в случаях с плоскоклеточным раком легкого в сравнении со случаями с аденокарциномой (соответственно: 0,0 [0,0; 0,6] и 0,0 [0,0; 0,0]; p = 0,002) (Таблица 48).

Таблица 48 – Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,1] (n=74)	U=487,500; p=0,732
Женский	0,0 [0,0; 0,1] (n=14)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 0,3] (n=28)	H=0,007; p=0,997
T2	0,0 [0,0; 0,2] (n=34)	
T3	0,0 [0,0; 0,1] (n=26)	
Гистотип		
Аденокарцинома	0,0 [0,0; 0,0] (n=39)	U=577,500; p=0,002
Плоскоклеточный рак	0,0 [0,0; 0,6] (n=49)	
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=13)	H=7,575; p=0,023
Grade 2	0,0 [0,0; 0,2] (n=50)	
Grade 3	0,0 [0,0; 0,3] (n=25)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,0] (n=49)	U=843,500; p=0,349
N1	0,0 [0,0; 0,2] (n=39)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,1] (n=75)	U=485,500; p=0,986
Есть	0,0 [0,0; 0,2] (n=13)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,1] (n=83)	U=181,500; p=0,646
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	

В группе больных с аденокарциномой легкого коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла не различался в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 49).

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла также не различался в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 50).

Таблица 49 – Коэффициент CD4+/CD8+лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Коэффициент CD4+/CD8+ в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,0] (n=28)	U=137,500; p=0,618
Женский	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий Т		
T1	0,0 [0,0; 0,0] (n=20)	H=1,896; p=0,388
T2	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	
T3	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Стелющийся	0,0 [0,0; 0,0] (n=8)	U=104,000; p=0,579
Ацинарный	0,0 [0,0; 0,0] (n=37)	U=0,000; p=1,000
Папиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=10)	U=138,000; p=0,960
Микропапиллярный	0,0 [0,0; 0,0] (n=9)	U=130,500; p=1,000
Солидный	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=174,000; p=0,723
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 0,0] (n=16)	U=176,500; p=0,842
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	H=3,538; p=0,171
Grade 2	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Grade 3	0,0 [0,0; 0,0] (n=11)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,0] (n=22)	U=261,500; p=0,637
N1	0,0 [0,0; 0,0] (n=17)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=34)	U=160,000; p=0,925
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=5)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,0] (n=36)	U=64,000; p=0,851
Есть	0,0 [0,0; 0,0] (n=3)	

Таблица 50 – Коэффициент CD4+/CD8+лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Количество CD3+ лимфоцитов в паренхиме, Ме [Q1; Q3]	Уровень значимости
Пол больных		
Мужской	0,0 [0,0; 0,6] (n=46)	U=24,000; p=0,063
Женский	5,0 [0,1; 6,7] (n=5)	
Критерий Т		
T1	0,7 [0,0; 3,1] (n=8)	H=2,201; p=0,333
T2	0,0 [0,0; 0,4] (n=24)	
T3	0,0 [0,0; 0,2] (n=17)	
Тип структур паренхиматозного компонента опухоли		
Ороговевающий	0,0 [0,0; 0,1] (n=8)	U=116,00;0 p=0,229
Шиповатый	0,0 [0,0; 0,6] (n=38)	U=192,000; p=0,693
Базалоидный	0,1 [0,0; 0,6] (n=19)	U=230,500; p=0,448
Полиморфный	0,0 [0,0; 0,7] (n=26)	U=273,000; p=1,000
Одиночные опухолевые клетки	0,0 [0,0; 0,6] (n=29)	U=289,000; p=0,992
Степень дифференцировки		
Grade 1	0,0 [0,0; 0,0] (n=2)	H=5,784; p=0,056
Grade 2	0,0 [0,0; 0,6] (n=33)	
Grade 3	0,2 [0,0; 2,8] (n=14)	
Критерий N		
N0	0,0 [0,0; 0,6] (n=27)	U=244,500; p=0,296
N1	0,10 [0,0; 0,7] (n=22)	
Наличие гематогенных метастазов		
Нет	0,0 [0,0; 0,6] (n=41)	U=160,000; p=0,924
Есть	0,1 [0,0; 0,6] (n=8)	
Наличие рецидивов		
Нет	0,0 [0,0; 0,6] (n=47)	U=46,500; p=1,000
Есть	0,3 [0,0; 0,6] (n=2)	

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 (Таблица 51).

Таблица 51 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при НМРЛ в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n=57)	есть (n=31)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	321,0 [161,0; 678,0]	288,0 [152,0; 549,0]	U=780,500; p=0,371
CD4+	97,0 [29,0; 395,0]	105,0 [14,0; 454,0]	U=822,000; p=0,594
CD8+	200,0 [82,0; 328,0]	214,0 [87,0; 402,0]	U=822,500; p=0,597
CD20+	111,0 [39,0; 240,0]	89,0 [29,0; 197,0]	U=792,500; p=0,429
CD68+	116,0 [25,0; 294,0]	158,0 [38,0; 223,0]	U=867,500; p=0,892
Коэффициент CD4+/CD8+	0,6 [0,2; 1,6]	0,9 [0,1; 1,8]	U=840,500; p=0,710
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	97,0 [12,0; 220,0]	35,0 [9,0; 87,0]	U=668,000; p=0,060
CD4+	0,0 [0,0; 8,0]	0,0 [0,0; 18,0]	U=838,000; p=0,694
CD8+	23,0 [0,0; 85,0]	30,0 [6,0; 85,0]	U=846,000; p=0,747
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=865,500; p=0,879
CD68+	4,0 [0,0; 21,0]	3,0 [0,0; 23,0]	U=856,000; p=0,813
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,2]	U=834,000; p=0,669

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 (Таблица 52).

Таблица 52 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n=26)	есть (n=13)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	218,0 [109,0; 321,0]	161,0 [102,0; 302,0]	U=143,000; p=0,759
CD4+	29,0 [15,0; 105,0]	29,0 [10,0; 105,0]	U=158,500; p=0,298
CD8+	102,5 [65,0; 147,0]	123,0 [87,0; 214,0]	U=137,000; p=0,348
CD20+	50,5 [14,0; 199,0]	75,0 [28,0; 90,0]	U=157,500; p=0,743
CD68+	85,5 [4,0; 191,0]	85,0 [23,0; 193,0]	U=151,000; p=0,602
Коэффициент CD4+/CD8+	0,2 [0,0; 0,9]	0,2 [0,0; 0,6]	U=146,500; p=0,512
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	12,0 [6,0; 128,0]	12,0 [10,0; 48,0]	U=161,500; p=0,835
CD4+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=157,500; p=0,743
CD8+	0,0 [0,0; 8,0]	7,0 [0,0; 47,0]	U=118,500; p=0,136
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=144,000; p=0,465
CD68+	0,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 23,0]	U=133,000; p=0,290
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=158,000; p=0,754

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 (Таблица 53).

Таблица 53 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при плоскоклеточном раке легкого в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Распространение опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	нет (n=31)	есть (n=18)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	445,0 [242,0; 897,0]	375,5 [235,0; 576,0]	U=234,000; p=0,356
CD4+	198,0 [44,0; 488,0]	395,0 [230,0; 490,0]	U=230,500; p=0,319
CD8+	306,0 [200,0; 408,0]	238,0 [98,0; 409,0]	U=276,500; p=0,967
CD20+	159,0 [86,0; 320,0]	118,5 [56,0; 215,0]	U=230,500; p=0,319
CD68+	211,0 [101,0; 328,0]	207,0 [94,0; 303,0]	U=264,000; p=0,764
Коэффициент CD4+/CD8+	1,0 [0,4; 1,7]	1,4 [0,9; 2,1]	U=216,000; p=0,195
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	145,0 [79,0; 280,0]	42,5 [7,0; 100,0]	U=140,000; p=0,004
CD4+	0,0 [0,0; 18,0]	2,0 [0,0; 47,0]	U=270,500; p=0,868
CD8+	76,0 [30,0; 213,0]	51,0 [8,0; 105,0]	U=211,500; p=0,165
CD20+	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=256,500; p=0,648
CD68+	12,0 [3,0; 49,0]	4,5 [0,0; 12,0]	U=206,000; p=0,133
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 0,6]	0,1 [0,0; 0,9]	U=256,000; p=0,641

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 разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 54).

Таблица 54 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при НМРЛ в группах больных с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное (n=16)	обширное (n=15)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	316,5 [185,0; 564,0]	239,0 [136,0; 479,0]	U=95,500; p=0,343
CD4+	272,5 [12,0; 471,0]	105,0 [29,0; 395,0]	U=110,000; p=0,707
CD8+	238,0 [99,5; 373,0]	189,0 [63,0; 402,0]	U=95,500; p=0,343
CD20+	101,0 [49,0; 276,5]	77,0 [22,0; 171,0]	U=86,000; p=0,185
CD68+	192,5 [100,0; 210,0]	71,0 [23,0; 303,0]	U=103,000; p=0,514
Коэффициент CD4+/CD8+	0,9 [0,1; 2,1]	0,9 [0,2; 1,6]	U=119,500; p=1,000
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	34,5 [11,0; 74,0]	37,0 [6,0; 102,0]	U=114,500; p=0,843
CD4+	0,0 [0,0; 32,5]	0,0 [0,0; 4,0]	U=108,000; p=0,649
CD8+	38,5 [7,5; 95,0]	10,0 [0,0; 71,0]	U=83,500; p=0,155
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	U=97,000; p=0,374
CD68+	3,5 [0,0; 12,0]	0,0 [0,0; 28,0]	U=115,500; p=0,874
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,1]	U=110,000; p=0,707

У 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 случаях с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 55).

Таблица 55 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при аденокарциноме легкого в группах больных с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное (n=4)	обширное (n=9)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	131,5 [102,0; 185,0]	210,0 [152,0; 321,0]	U=11,000; p=0,316
CD4+	11,0 [5,0; 13,0]	44,0 [29,0; 105,0]	U=7,000; p=0,105
CD8+	112,0 [94,0; 233,5]	124,0 [79,0; 214,0]	U=18,000; p=1,000
CD20+	132,0 [55,0; 383,0]	52,0 [22,0; 77,0]	U=8,000; p=0,143
CD68+	175,5 [121,5; 200,5]	23,0 [5,0; 134,0]	U=9,000; p=0,189
Коэффициент CD4+/CD8+	0,1 [0,0; 0,1]	0,3 [0,2; 0,9]	U=7,000; p=0,105
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	12,0 [11,0; 31,5]	32,0 [9,0; 48,0]	U=17,500; p=1,000
CD4+	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=16,000; p=0,817
CD8+	8,0 [6,5; 28,0]	0,0 [0,0; 67,0]	U=15,000; p=0,699
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	U=12,000; p=0,396
CD68+	10,0 [1,5; 20,0]	0,0 [0,0; 27,0]	U=15,000; p=0,699
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	U=15,500; p=0,758

У больных с плоскоклеточным раком легкого количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла также не различалось в случаях с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 56).

Таблица 56 – Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ клеток и коэффициент CD4+/CD8+ в воспалительном инфильтрате стромы и паренхимы первичного опухолевого узла при плоскоклеточном раке легкого в группах больных с разным видом распространения опухоли по воздушным пространствам

Тип клеток воспалительного инфильтрата	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам		Уровень значимости
	ограниченное (n=12)	обширное (n=6)	
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	477,5 [261,5; 623,5]	292,0 [136,0; 576,0]	U=29,500; p=0,574
CD4+	424,5 [136,5; 489,0]	395,0 [308,0; 1043,0]	U=34,000; p=0,888
CD8+	238,0 [150,0; 427,0]	312,5 [63,0; 409,0]	U=33,500; p=0,851
CD20+	101,0 [49,0; 276,5]	160,5 [111,0; 212,0]	U=34,000; p=0,888
CD68+	199,5 [100,0; 217,5]	329,5 [71,0; 481,0]	U=22,000; p=0,206
Коэффициент CD4+/CD8+	1,4 [0,6; 3,3]	1,4 [0,9; 1,8]	U=34,500; p=0,925
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме, Ме [Q1; Q3]			
CD3+	41,0 [20,0; 93,5]	48,0 [4,0; 102,0]	U=36,000; p=1,000
CD4+	0,0 [0,0; 59,0]	11,0 [0,0; 18,0]	U=34,000; p=0,888
CD8+	85,0 [8,5; 112,5]	30,0 [6,0; 72,0]	U=25,500; p=0,349
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	U=31,000; p=0,673
CD68+	2,0 [0,0; 6,5]	9,5 [0,0; 28,0]	U=24,500; p=0,303
Коэффициент CD4+/CD8+	0,0 [0,0; 1,8]	0,1 [0,0; 0,3]	U=31,500; p=0,708

Таким образом, количество CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим в случаях с аденокарциномой в сравнении со случаями с плоскоклеточным раком; в случаях с Grade 2 и Grade 3 в сравнении со случаями с Grade 1; в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями без таковых.

В группе больных с плоскоклеточной карциномой CD3+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим при наличии в паренхиматозном компоненте новообразования шиповатого типа структур в сравнении со случаями, когда такие структуры отсутствовали, а также в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями без таковых.

Количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях сT2 в сравнении с T1. Кроме того, количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим у пациентов с плоскоклеточным раком легкого в сравнении со случаями с аденокарциномой.

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого количество CD4+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла было большим в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0.

Количество CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим у лиц мужского пола в сравнении с лицами женского пола, в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с наблюдениями с аденокарциномой, а также в случаях с Grade 2 и Grade 3 в сравнении с Grade 1.

Большее количество CD20+ лимфоцитов в строме первичной опухоли наблюдалось в группе больных с плоскоклеточной карциномой в сравнении с группой пациентов с аденокарциномой, а также в случаях с Grade2 и Grade 3 в сравнении со случаями сGrade 1.

Количество CD68+ макрофагов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ у лиц мужского пола было большим в сравнении с лицами женского пола, а также в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой.

Коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов в строме первичного опухолевого узла при НМРЛ был выше в случаях плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой, а также в случаях с N1 в сравнении со случаями с N0.

В группе больных с аденокарциномой легкого коэффициент $CD4+/CD8+$ строме первичного опухолевого узла был связан с морфологией паренхиматозного компонента новообразования. При этом в случаях с наличием папиллярных структур коэффициент $CD4+/CD8+$ был ниже в сравнении со случаями с их отсутствием.

Количество $CD3+$ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при плоскоклеточной карциноме легкого было большим в случаях с наличием гематогенных метастазов в сравнении со случаями, когда гематогенных метастазов не было.

Количество $CD4+$ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой.

Количество $CD8+$ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла при НМРЛ было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении с аденокарциномой, в случаях с T2и T3в сравнении со случаями с T1, а также в случаях с Grade 2 и Grade 3 в сравнении со случаями с Grade 1.

Количество $CD68+$ макрофагов в паренхиме первичного опухолевого узла было большим в случаях с плоскоклеточным раком в сравнении со случаями с аденокарциномой.

Коэффициент $CD4+/CD8+$ лимфоцитов в паренхиме первичного опухолевого узла был выше в случаях с плоскоклеточным раком легкого в сравнении со случаями с аденокарциномой.

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.

3.4 PD-L1 статус первичной опухоли у больных НМРЛ при распространении опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных НМРЛ не различалась в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 57).

Таблица 57 – Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных НМРЛ в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Экспрессия PD-L1, а.ч., %			Уровень значимости, χ^2 ; p
	Негативная (TPS < 1 %) (n=57)	Слабо-положительная (TPS 1–49 %) (n=15)	Высокая (TPS ≥ 50 %) (n=16)	
Пол больных				
Мужской	48/57 (84 %)	12/15 (80 %)	14/16 (88 %)	$\chi^2 = 0,327$; p = 0,849
Женский	9/57 (16 %)	13/15 (20 %)	2/16 (12 %)	
Критерий T				
T1	21/57 (37 %)	5/15 (33 %)	2/16 (13 %)	$\chi^2 = 8,178$; p = 0,085
T2	24/57 (42 %)	5/15 (33 %)	5/16 (31 %)	
T3	12/57 (21 %)	5/15 (34 %)	9/16 (56 %)	
Гистотип				
Аденокарцинома	27/57 (47 %)	5/15 (33 %)	7/16 (44 %)	$\chi^2 = 0,950$; p = 0,622
Плоскоклеточный рак	30/57 (53 %)	10/15 (67 %)	9/16 (56%)	
Степень дифференцировки				
Grade 1	10/57 (17%)	2/15 (14 %)	1/16 (6 %)	$\chi^2 = 3,431$; p = 0,489
Grade 2	34/57 (60 %)	8/15 (53 %)	8/16 (50 %)	
Grade 3	13/57 (23 %)	5/15 (33 %)	7/16 (44 %)	
Критерий N				
N0	35/57 (%)	9/15 (%)	5/16 (%)	$\chi^2 = 4,739$; p = 0,093
N1	22/57 (%)	6/15 (%)	11/16 (%)	
Наличие гематогенных метастазов				
Нет	48/57 (61%)	13/15 (87%)	14/16 (88%)	$\chi^2 = 0,137$; p = 0,934
Есть	9/57 (39%)	2/15 (13%)	2/16 (12%)	
Наличие рецидивов				
Нет	53/57 (93 %)	14/15 (93 %)	16/16 (100%)	$\chi^2 = 1,181$; p = 0,554
Есть	4/57 (7 %)	1/15 (7 %)	0/16 (0%)	

Высокая экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных с аденокарциномой легкого чаще обнаруживалась в случаях с Grade 3 (86 %) в сравнении со случаями с Grade 1 (14 %) и Grade 2 (0 %) ($\chi^2 = 17, 209$; $p = 0,002$), а также в случаях с N1в сравнении со случаями с N0 (соответственно: 86 % и 14 %; $\chi^2 = 7,739$; $p = 0,021$) (Таблица 58).

Таблица 58 – Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных с аденокарциномой легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Экспрессия PD-L1, а.ч., %			Уровень значимости, χ^2 ; p
	Негативная (TPS < 1 %) (n = 27)	Слабо-положительная (TPS 1–49 %) (n = 5)	Высокая (TPS ≥ 50 %) (n = 7)	
Пол больных				
Мужской	19/27 (70 %)	4/5 (80 %)	5/7 (71 %)	$\chi^2 = 0,194$; p = 0,908
Женский	8/27 (30 %)	1/5 (20 %)	2/7 (29 %)	
Критерий Т				
T1	15/27 (55 %)	4/5 (80 %)	1/7 (14 %)	$\chi^2 = 8,581$; p = 0,072
T2	8/27 (30 %)	0/5 (0 %)	2/7 (29 %)	
T3	4/27 (15 %)	1/5 (20 %)	4/7 (57 %)	
Тип структур паренхиматозного компонента				
Стелющегося нет	20/27 (74 %)	4/5 (80 %)	7/7 (100 %)	$\chi^2 = 1,989$; p = 0,369
Стелющийся есть	7/27 (26 %)	1/5 (20 %)	0/7 (0 %)	
Ацинарного нет	1/27 (4 %)	0/5 (0 %)	0/7 (0 %)	$\chi^2 = 0,418$; p = 0,811
Ацинарный есть	26/27 (96 %)	5/5 (100 %)	7/7 (100 %)	
Папиллярного нет	20/27 (74 %)	3/5 (60 %)	5/7 (71 %)	$\chi^2 = 0,773$; p = 0,679
Папиллярный есть	7/27 (26 %)	2/5 (40 %)	2/7 (29 %)	
Микропапиллярного нет	20/27 (74 %)	4/5 (80 %)	5/7 (71 %)	$\chi^2 = 0,276$; p = 0,871
Микропапиллярный есть	7/27 (26 %)	1/5 (20 %)	2/7 (29 %)	
Солидного нет	15/27 (55 %)	1/5 (20 %)	1/7 (14 %)	$\chi^2 = 5,148$; p = 0,076
Солидный есть	12/27 (45 %)	4/5 (80 %)	6/7 (86 %)	
Отдельных клеток нет	19/27 (65 %)	2/5 (40 %)	2/7 (29 %)	$\chi^2 = 4,868$; p = 0,088
Отдельные клетки есть	8/27 (35 %)	3/5 (60 %)	5/7 (71 %)	

Продолжение Таблицы № 58

Параметр	Экспрессия PD-L1, а.ч., %			Уровень значимости, χ^2 ; p
	Негативная (TPS < 1 %) (n = 27)	Слабо-положительная (TPS 1–49%) (n = 5)	Высокая (TPS ≥ 50 %) (n = 7)	
Степень дифференцировки				
Grade 1	8/27 (30 %)	2/5 (40 %)	1/7 (14 %)	$\chi^2 = 17,209$; p = 0,002
Grade 2	16/27 (59%)	1/5 (20 %)	0/7 (0 %)	
Grade 3	3/27 (11 %)	2/5 (40 %)	6/7 (86 %)	
Критерий N				
N0	19/27 (70%)	2/5 (40 %)	1/7 (14 %)	$\chi^2 = 7,739$; p = 0,021
N1	8/27 (30 %)	3/5 (60 %)	6/7 (86 %)	
Наличие гематогенных метастазов				
Нет	23/27 (85%)	5/5 (100%)	6/7 (86%)	$\chi^2 = 0,845$; p = 0,655
Есть	4/27 (15 %)	0/5 (0 %)	1/7 (14 %)	
Наличие рецидивов				
Нет	24/27 (87%)	5/5 (100%)	7/7 (100%)	$\chi^2 = 1,444$; p = 0,486
Есть	3/27 (13 %)	0/5 (0 %)	0/7 (0 %)	

Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных с плоскоклеточным раком легкого не различалась в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами (Таблица 59).

Таблица 59 – Экспрессия PD-L1 в первичной опухоли у больных с плоскоклеточным раком легкого в случаях с разными клинико-морфологическими параметрами

Параметр	Экспрессия PD-L1, а.ч., %			Уровень значимости, χ^2 ; p
	Негативная (TPS < 1 %) (n = 30)	Слабо-положительная (TPS 1–49%) (n = 10)	Высокая (TPS ≥ 50%) (n = 9)	
Пол больных				
Мужской	29/30 (97 %)	8/10 (80 %)	9/9 (100 %)	$\chi^2 = 4,344$; p = 0,114
Женский	1/30 (3 %)	2/10 (20 %)	0/9 (0 %)	

Продолжение Таблицы № 59

Параметр	Экспрессия PD-L1, а.ч., %			Уровень значимости, χ^2 ; p
	Негативная (TPS < 1%) (n = 30)	Слабо-положительная (TPS 1–49%) (n = 10)	Высокая (TPS ≥ 50%) (n = 9)	
Критерий Т				
T1	6/30 (20 %)	1/10 (10 %)	1/9 (11 %)	$\chi^2 = 2,978$; p = 0,561
T2	16/30 (53 %)	5/10 (50 %)	3/9 (33 %)	
T3	8/30 (27 %)	4/10 (40 %)	5/9 (56 %)	
Тип структур паренхиматозного компонента				
Ороговевающего нет	27/30 (90 %)	8/10 (80 %)	6/9 (67 %)	$\chi^2 = 2,714$; p = 0,257
Ороговевающий есть	3/30 (10 %)	2/10 (20 %)	3/9 (33 %)	
Шиповатого нет	7/30 (23 %)	2/10 (20 %)	2/9 (22 %)	$\chi^2 = 0,048$; p = 0,976
Шиповатый есть	23/30 (77 %)	8/10 (80 %)	7/9 (78 %)	
Базалоидного нет	17/30 (57 %)	7/10 (70 %)	6/9 (67 %)	$\chi^2 = 1,058$; p = 0,589
Базалоидный есть	13/30 (43 %)	3/10 (30 %)	3/9 (33 %)	
Полиморфного нет	15/30 (50 %)	4/10 (40 %)	4/9 (44 %)	$\chi^2 = 0,123$; p = 0,940
Полиморфный есть	15/30 (50 %)	6/10 (60 %)	5/9 (56 %)	
Отдельных клеток нет	13/30 (43 %)	5/10 (50 %)	2/9 (22 %)	$\chi^2 = 1,716$; p = 0,424
Отдельные клетки есть	17/30 (57 %)	5/10 (50 %)	7/9 (78 %)	
Степень дифференцировки				
Grade 1	2/30 (7 %)	0/10 (0 %)	0/9 (0 %)	$\chi^2 = 3,343$; p = 0,502
Grade 2	18/30 (60 %)	7/10 (70 %)	8/9 (89 %)	
Grade 3	10/30 (33 %)	3/10 (30 %)	1/9 (11 %)	
Критерий N				
N0	16/30 (53 %)	7/10 (70 %)	4/9 (44 %)	$\chi^2 = 1,348$; p = 0,509
N1	14/30 (47 %)	3/10 (30 %)	5/9 (56 %)	
Наличие гематогенных метастазов				
Нет	25/30 (83 %)	8/10 (80 %)	8/9 (89 %)	$\chi^2 = 0,281$; p = 0,869
Есть	5/30 (17 %)	2/10 (20 %)	1/9 (11 %)	
Наличие рецидивов				
Нет	29/30 (97 %)	9/10 (90 %)	9/9 (100 %)	$\chi^2 = 1,321$; p = 0,517
Есть	1/30 (3 %)	1/10 (10 %)	0/9 (0 %)	

Экспрессия PD-L1 при НМРЛ не различалась в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 60).

Таблица 60 – 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	

Экспрессия PD-L1 при аденокарциноме легкого также не различалась в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 61).

Таблица 61 – Экспрессия PD-L1 при аденокарциноме легкого в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Распространение опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	нет (n = 26)	есть (n = 13)
Негативная (TPS < 1 %)	21/26 (81 %)	6/13 (46 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49 %)	2/26 (8 %)	3/13 (23 %)
Высокая (TPS ≥ 50 %)	3/26 (11 %)	4/13 (31 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 4,886$; p = 0,087	

При плоскоклеточном раке легкого экспрессия PD-L1 также не различалась в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 62).

Таблица 62 – Экспрессия PD-L1 при плоскоклеточном раке легкого в группах больных с отсутствием или наличием распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Распространение опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	нет (n = 31)	есть (n = 18)
Негативная (TPS < 1 %)	19/31 (62 %)	11/18 (61 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49 %)	6/31 (19 %)	4/18 (22 %)
Высокая (TPS ≥ 50 %)	6/31 (19 %)	3/18 (17 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,091$; p = 0,956	

Экспрессия PD-L1 при НМРЛ не различалась в группах больных с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 63).

Таблица 63 – Экспрессия PD-L1 при НМРЛ в группах больных с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	ограниченное (n = 16)	обширное (n = 15)
Негативная (TPS < 1 %)	8/16 (50 %)	9/15 (60 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49 %)	4/16 (25 %)	3/15 (20 %)
Высокая (TPS ≥ 50 %)	4/16 (25 %)	3/15 (20 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,313$; p = 0,855	

В группе больных с аденокарциномой легкого экспрессия PD-L1 не различалась в случаях с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 64).

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого экспрессия PD-L1 также не различалась в случаях с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам (Таблица 65).

Таблица 64 – Экспрессия PD-L1 при аденокарциноме легкого в группах больных с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	ограниченное (n = 4)	обширное (n = 9)
Негативная (TPS < 1 %)	2/4 (50 %)	4/9 (45 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49 %)	1/4 (25 %)	2/9 (22 %)
Высокая (TPS ≥ 50 %)	1/4 (25 %)	3/9 (33 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,090$; p = 0,956	

Таблица 65 – Экспрессия PD-L1 при плоскоклеточном раке легкого в группах больных с разными видами распространения опухоли по воздушным пространствам

Экспрессия PD-L1	Вид распространения опухоли по воздушным пространствам, а.ч., %	
	ограниченное (n = 12)	обширное (n = 6)
Негативная (TPS < 1 %)	6/12 (50 %)	5/6 (83 %)
Слабопозитивная (TPS 1–49 %)	3/12 (25 %)	1/6 (17 %)
Высокая (TPS ≥ 50 %)	3/12 (25 %)	0/6 (0 %)
Уровень значимости, χ^2 ; p	$\chi^2 = 2,352$; p = 0,308	

Таким образом, 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. Также не было обнаружено связи экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани с видом распространения опухоли по воздушным пространствам.

3.5 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 развития распространения опухоли по воздушным пространствам определяется по формуле:

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

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; 3 – Grade 3; критерий T (1 – T₁, 2 – T₂, 3 – T₃).

При вероятности $P \geq 50 \%$ 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-IIIА (T₁-3N₀-1M₀) после лобэктомии и пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией использовали такие клинимо-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 стеющего, 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 Т, 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:

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

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: X₁ – наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (1 – нет, 2 – есть); X₂ – критерий Т (1 – T₁, 2 – T₂, 3 – T₃); X₃ – критерий N (0 – N₀₋₁); X₄ – степень дифференцировки первичного опухолевого узла (1 – Grade 1; 2 – Grade; 3 – Grade 3); X₅ – 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 %.

Следует отметить, что высокий уровень чувствительности и специфичности прогностической модели придавал именно такой признак, как распространение опухоли по воздушным пространствам. Без этого признака чувствительность модели составляла 97 %, а специфичность всего лишь 60 %.

Это указывает на прогностическую ценность такого параметра, как распространение опухоли по воздушным пространствам.

Выявленные закономерности не различались в группах больных с наличием и отсутствием адъювантной 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 Alvarez Moreno 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 Jian W. et al., 2020; J.C. et al., 2021; 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 обширного контингента 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-мезенхимального 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; He H., 2024, Li Y., 2023, Zhou J., 2023). 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. и др. 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⁺ Т-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 с ранними стадиями 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 IB-IIIА (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 новообразования.

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

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

CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки

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

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

JAK2 (Janus Kinase 2) – цитоплазматическая тирозинкиназа

Ki-67 – маркёр 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

T (tumor) – размер первичной опухоли

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.
2. Немелкоклеточный рак легкого / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, В.В. Бредер [и др.] // Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1.1. Злокачественные опухоли. – 2024. – № 14(3s2). – С. 65–104.
3. A CT-based deep learning model for preoperative prediction of spread through air spaces in clinical stage I lung adenocarcinoma / X. Ma, W. He, C. Chen [et al.] // Front Oncol. – 2025. – N 14. – P. 1482965.
4. A new model using deep learning to predict recurrence after surgical resection of lung adenocarcinoma / P.J. Kim, Hwang H.S., G. Choi [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 1, N 14. – P. 6366.
5. Advancing presurgical non-invasive spread through air spaces prediction in clinical stage IA lung adenocarcinoma using artificial intelligence and CT signatures / G. Ye, G. Wu, Y. Li [et al.] // Front Surg. – 2025. – N 11. – P. 1511024.
6. An individual nomogram can reliably predict tumor spread through air spaces in non-small-cell lung cancer / S. Wang, H. Shou, H. Wen [et al.] // BMC Pulm Med. – 2022. – Vol. 1, N 1. – P. 209.
7. An individualized nomogram for predicting and validating spread through air space (STAS) in surgically resected lung adenocarcinoma: a single center retrospective analysis / J. Wang, Y. Yao, D. Tang [et al.] // J Cardiothorac Surg. – 2023. – Vol. 1, N 18. – P. 337.
8. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations / E. Dantoing, N. Piton, M. Salaün [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 12, N 22. – P. 6288.
9. Architectural Grade Combined With Spread Through Air Spaces (STAS) Predicts Recurrence and is Suitable for Stratifying Patients Who Might Be Eligible

for Lung Sparing Surgery for Stage I Adenocarcinomas / T. Zombori, A. Sejben, L. Tiszlavicz [et al.] // *Pathol Oncol Res.* – 2020. – Vol. 4, N 26. – P. 2451–2458.

10. Assessment of the feasibility of frozen sections for the detection of spread through air spaces (STAS) in pulmonary adenocarcinoma / F. Zhou, J.A. Villalba, T.M.S Sayo [et al.] // *Mod Pathol.* – 2022. – Vol. 2, N 35. – P. 210–217.

11. Chen, Z. Combining high-resolution CT parameters and inflammatory markers to predict spread through air spaces in lung cancer / Z. Chen, Y. Guo, K. Zhou // *Am J Transl Res.* – 2024. – Vol. 10, N 16. – P. 5614–5621.

12. Clinical implications and molecular features of tertiary lymphoid structures in stage I lung adenocarcinoma / X. Xu, Y. Gao, S. Duan [et al.] // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 8, N 12. – P. 9547–9558.

13. Clinical, pathological, and computed tomography morphological features of lung cancer with spread through air spaces / X. Zhang, W. Qiao, J. Shen [et al.] // *Transl Lung Cancer Res.* – 2024. – Vol. 10, N 13. – P. 2802–2812.

14. Clinicopathological significances of cribriform pattern in lung adenocarcinoma / J.S. Pyo, B.H. Lee, K.W. Min [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2024. – N 253. – P. 155035.

15. Combination of CD47 and CD68 expression predicts survival in eastern-Asian patients with non-small cell lung cancer / F. Fu, Y. Zhang, Z. Gao [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 3, N 147. – P. 739–747.

16. Combination of grade and spread through air spaces (STAS) predicts recurrence in early stage lung adenocarcinoma: a retrospective cohort study / B.B. Isgir, G. Kocaman, Y. Kahya [et al.] // *Updates Surg.* – 2025. – Vol. 1, N 77. – P. 201–208.

17. Comparison of segmentectomy and wedge resection for cT1cN0M0 non-small cell lung cancer / S. Takamori, M. Endo, J. Suzuki [et al.] // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2025. – Vol. 2, N 73. – P. 110–117.

18. Comprehensive analysis of spread through air spaces in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma using the 8th edition AJCC/UICC

staging system / M. Jia, S. Yu, J. Yu [et al.] // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 1, N 20. – P. 705.

19. Con: "Is Spread Through Air Spaces an In Vivo Phenomenon or an Inducible Artifact?" / H. Blaauwgeers, C. Dickhoff, G. Pelosi [et al.] // J Thorac Oncol. – 2024. – Vol. 5, N 19. – P. 671–676.

20. Contribution of resident and circulating precursors to tumor-infiltrating CD8⁺ T cell populations in lung cancer / P. Gueguen, C. Metoikidou, T. Dupic [et al.] // Sci Immunol. – 2021. – Vol. 55, N 6. – P. eabd5778.

21. Correlation between Skip N2 Metastases and SUV_{max}, Long Diameter of Tumor, and Ki67 Expression in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer / W. Jian, P. Ming-Ya, X. Long-Bao [et al.] // Biomed Res Int. – 2020. – N 2020. – P. 9298358.

22. Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer / J.C. Alvarez Moreno, A.A. Aljamal, H.F. Bahmad [et al.] // Pathol Res Pract. – 2021. – N 220. – P. 153376.

23. Correlation Between the Number of Pathological Risk Factors and Postoperative Prognosis in Patients with Stage I Lung Adenocarcinoma / J. Liu, B. Cao, Z. Shi [et al.] // J. Ann Surg Oncol. – 2024. – Vol. 13, N 31. – P. 9310–9320.

24. Could less be enough: sublobar resection vs lobectomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer patients with visceral pleural invasion or spread through air spaces / Z.Y. Dai, C. Shen, X. Wang [et al.] // Int J Surg. – 2025. – Vol. 3, N 111. – P. 2675–2685.

25. CT-Based Deep-Learning Model for Spread-Through-Air-Spaces Prediction in Ground Glass-Predominant Lung Adenocarcinoma / M.W. Lin, L.W. Chen, S.M. Yang [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2024. – Vol. 3, N 31. – P. 1536–1545.

26. CT-Based Intratumoral and Peritumoral Radiomics Nomograms for the Preoperative Prediction of Spread Through Air Spaces in Clinical Stage IA Non-small Cell Lung Cancer / Y. Wang, D. Lyu, L. Hu [et al.] // J Imaging Inform Med. – 2024. – Vol. 2, N 37. – P. 520–535.

27. CT-Based Super-Resolution Deep Learning Models with Attention Mechanisms for Predicting Spread Through Air Spaces of Solid or Part-Solid Lung Adenocarcinoma / S. Wang, X. Liu, C. Jiang [et al.] // *Acad Radiol.* – 2024. – Vol. 6, N 31. – P. 2601–2609.

28. Deep Learning Analysis for Predicting Tumor Spread through Air Space in Early-Stage Lung Adenocarcinoma Pathology Images / D.X. Ou, C.W. Lu, L.W. Chen [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 11, N 16. – P. 2132.

29. Deep learning-based detection and semi-quantitative model for spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma / Y. Feng, H. Ding, X. Huang [et al.] // *NPJ Precis Oncol.* – 2024. – Vol. 1, N 8. – P. 173.

30. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in resected lung adenocarcinoma / H. Cao, W. Zhu, H. Tang [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2025. – Vol. 4, N 169. – P. 1143–1152.

31. Endobronchial spread of adenocarcinoma is a distinct pattern of invasion and associated with inferior clinical outcomes in lung adenocarcinoma / T. Takahara, A. Satou, T. Tsuyuki [et al.] // *Histopathology.* – 2024. – Vol. 4, N 84. – P. 646–660.

32. Established the prediction model of early-stage non-small cell lung cancer spread through air spaces (STAS) by radiomics and genomics features / Y. Wang, C. Li, Z. Wang [et al.] // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 6, N 20. – P. 771–778.

33. Evaluation of the novel International Association for the Study of Lung Cancer grading system in adenocarcinoma with spread through air space / K. Xu, Y. Lv, T. Chen [et al.] // *Transl Lung Cancer Res.* – 2024. – Vol. 8, N 13. – P. 1862–1876.

34. Expression of PD-L1 through evolution phase from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma / J. Zhou, H. Lin, Z. Ni [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2023. – Vol. 1, N 23. – P. 18.

35. Factors influencing postoperative recurrence of early-stage non-small cell lung cancer / T.I. Akcam, A.K. Tekneci, T.M. Ergin [et al.] // *Acta Chir Belg.* – 2024. – Vol. 2, N 124. – P. 121–130.

36. Fan, L. Research Progress on Spread Through Air Spaces of Lung Cancer / L. Fan, P. He // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. – 2022. – Vol. 1, N 20. – P. 54–60.
37. Feasibility of intraoperative assessment of STAS in pathologic stage 1 lung adenocarcinomas in Chinese patients / F. Xu, Z. Liu, J. Yan [et al.] // *J Surg Oncol*. – 2024. – N 8. – P. 108747.
38. Feature-interactive Siamese graph encoder-based image analysis to predict STAS from histopathology images in lung cancer / L. Pan, Q. Liang, W. Zeng [et al.] // *NPJ Precis Oncol*. – 2024. – Vol. 1, N 8. – P. 285.
39. Garlin-Politis, M. Spread Through Air Spaces: Interresponder Agreement and Comparison Between Pulmonary and General Pathologists / M. Garlin-Politis, A. Saqi, M. Mino-Kenudson // *Mod Pathol*. – 2024. – Vol. 11, N 37. – P. 100596.
40. High grade tumor budding is associated with poor survival in pathologic stage I lung adenocarcinoma / N. Gürçay, L.N. Acar, T.D.K. Ünal [et al.] // *Ann Diagn Pathol*. – 2023. – N 66. – P. 152188.
41. Histology of Bronchiolar Tumor Spread Through Air Spaces / T. Takahara, A. Satou, T. Tsuyuki [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2024. – Vol. 8, N 48. – P. 1052–1059.
42. Histopathologic features from preoperative biopsies to predict spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma: a retrospective study / L. Cao, M. Jia, P.L. Sun [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 1, N 21. – P. 913.
43. How Morphology Shapes Survival in Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Lung / A.Ş. Marghescu, S. Vlăsceanu, M. Preda [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 20, N 14. – P. 2264.
44. Immunohistochemistry identifies E-cadherin, N-cadherin and focal adhesion kinase (FAK) as predictors of stage I non-small cell lung carcinoma spread through the air spaces (STAS), and the combinations as prognostic factors / Y. Meng, Y. Wang, L. Liu [et al.] // *Transl Lung Cancer Res*. – 2024. – Vol. 7, N 13. – P. 1450–1462.

45. Impact of CT-guided hookwire localization on tumor spread through air spaces in stage IA lung adenocarcinoma / X. Wang, X. Dai, Q. Ding [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 1, N 10. – P. e23705.

46. Impact of the distance of spread through air spaces in non-small cell lung cancer / A. Hashinokuchi, T. Akamine, G. Toyokawa [et al.] // *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. – 2024. – Vol. 1, N 40. – P. ivae181.

47. Improving intraoperative diagnosis of spread through air spaces: A cryo-embedding-medium inflation method for frozen section analysis / T. Eguchi, S. Matsuoka, M. Iwaya [et al.] // *JTCVS Tech*. – 2024. – N 25. – P. 170–176.

48. Infiltration and subtype analysis of CD3 + CD20 + T cells in lung cancer / L. Luo, J. Ji, J. Dong [et al.] // *BMC Cancer*. – 2025. – Vol. 1, N 25. – P. 179.

49. JAK2 Loss Arising From Tumor-Spread-Through-Air-Spaces (STAS) Promotes Tumor Progression by Suppressing CD8+ T Cells in Lung Adenocarcinoma: A Machine Learning Approach / S. Choi, H.S. Kim, K.W. Min [et al.] // *J Korean Med Sci*. – 2024. – Vol. 2, N 39. – P. e16.

50. Kumbasar, U. Spread through air spaces positivity and extent of resection in patients with Stage I non-small cell lung cancer: A contemporary review / U. Kumbasar // *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. – 2022. – Vol. 1, N 30. – P. 141–144.

51. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer / N. Altorki, X. Wang, D. Kozonoet [et al.] // *N Engl J Med*. – 2023. – Vol. 6, N 388. – P. 489–498.

52. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis / T. Eguchi, K. Kameda, S. Lu [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2019. – Vol. 1, N 14. – P. 87–98.

53. Lung adenocarcinoma presenting with intrapulmonary metastases through air spaces concomitant with silicosis: a case report and literature review / G. Wang, W. Hu, B. He [et al.] // *Cell Cycle*. – 2023. – Vol. 19, N 22. – P. 2113–2118.

54. Lung carcinoid tumours: histology and Ki-67, the eternal rivalry / G. Centonze, P. Maisonneuve, M. Simbolo [et al.] // *Histopathology*. – 2023. – Vol. 2, N 82. – P. 324–339.

55. Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer / R. Rami-Porta, K.K. Nishimura, D.J. Giroux [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2024. – Vol. 7, N 19. – P. 1007–1027.

56. Meta-analysis of Lobectomy and Sublobar Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer With Spread Through Air Spaces / J. Li, Y. Wang, J. Li [et al.] // *Clin Lung Cancer*. – 2022. – Vol. 3, 23. – P. 208–213.

57. Micropapillary and Solid Histologic Patterns in N1 and N2 Lymph Node Metastases Are Independent Factors of Poor Prognosis in Patients With Stages II to III Lung Adenocarcinoma / Y. Li, A.J. Byun, J.K. Choe [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2023. – Vol. 5, N 18. – P. 608–619.

58. Micropapillary Pattern in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung: Comparison With Invasive Non-Mucinous Adenocarcinoma / H. He, L. Li, Y.Y. Wen [et al.] // *Int J Surg Pathol*. – 2024. – Vol. 5, N 32. – P. 926–934.

59. Multi-institutional TSA-amplified Multiplexed Immunofluorescence Reproducibility Evaluation (MITRE) Study / J.M. Taube, K. Roman, E.L. C [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 7, N 9. – P. e002197.

60. Multiplex immunofluorescence and single-cell transcriptomic profiling reveal the spatial cell interaction networks in the non-small cell lung cancer microenvironment / H. Peng, X. Wu, S. Liu [et al.] // *Clin Transl Med*. – 2023. – N 1. – P. e1155.

61. Novel Insights Into the International Association for the Study of Lung Cancer Grading System for Lung Adenocarcinoma / K.S. Tan, A. Reiner, K. Emoto [et al.] // *Mod Pathol*. – 2024. – Vol. 7, N 37. – P. 100520.

62. PD-L1 expression and Tumor mutation burden as Pathological response biomarkers of Neoadjuvant immunotherapy for Early-stage Non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis / H. Deng, Y. Zhao, X. Cai [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2022. – N 170. – P. 103582.

63. PD-L1 on large extracellular vesicles is a predictive biomarker for therapy response in tissue PD-L1-low and -negative patients with non-small cell lung cancer / N. Schöne, M. Kemper, K. Menck [et al.] // *J Extracell Vesicles*. – 2024. – Vol. 3, N 13. – P. e12418.

64. Performance of deep learning model and radiomics model for preoperative prediction of spread through air spaces in the surgically resected lung adenocarcinoma: a two-center comparative study / X. Wang, C. Ma, Q. Jiang [et al.] // *Transl Lung Cancer Res*. – 2024. – Vol. 12, N 13. – P. 3486–3499.

65. Potential key roles of tumour budding: a representative malignant pathological feature of non-small cell lung cancer and a sensitive indicator of prognosis / L. Qian, J. Zhang, S. Lu [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 3, N 12. – P. e054009.

66. Predicting High-risk Lung Adenocarcinoma in Solid and Part-solid Nodules on Low-dose CT: A Multicenter Study / J. Liu, Y. Li, Y. Long [et al.] // *Acad Radiol*. – 2024. – Vol. 24, N 6332. – P. 935–938.

67. Predicting histopathological features of aggressiveness in lung cancer using CT radiomics: a systematic review / D.O. Cheng, C.R. Khaw, J. McCabe [et al.] // *J. Clin Radiol*. – 2024. – Vol. 9, N 79. – P. 681–689.

68. Predicting prognosis in patients with stage IA lung adenocarcinoma with a micropapillary component using a nomogram based on computed tomography radiomics and clinicopathologic factors: a retrospective analysis / Y. Li, J. Zhao, R. Li [et al.] // *Transl Lung Cancer Res*. – 2024. – Vol. 10, N 13. – P. 2585–2602.

69. Prediction of high-grade patterns of stage IA lung invasive adenocarcinoma based on high-resolution CT features: a bicentric study / H. Dong, L.K. Yin, Y.G. Qiu [et al.] // *Eur Radiol*. – 2023. – Vol. 6, N 33. – P. 3931–3940.

70. Preliminary exploration of the correlation between spectral computed tomography quantitative parameters and spread through air spaces in lung adenocarcinoma / H. Song, S. Cui, L. Zhang [et al.] // *Quant Imaging Med Surg.* – 2024. – Vol. 1, N 14. – P. 386–396.

71. Preoperative monocyte count is a predictor of recurrence after Stage I lung adenocarcinoma resection / C. Yoshida, K. Kadota, R. Ishikawa [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 6, N 34. – P. 1081–1088.

72. Preoperative predictors of spread through air spaces in lung cancer / S. Tasnim, S. Raja, S. Mukhopadhyay [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2024. – Vol. 3, N 168. – P. 660–669.

73. Pro: "Is Spread Through Air Spaces an In Vivo Phenomenon or an Inducible Artifact?" / Y. Li, P.S. Adusumilli, T.Y. Chou [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2024. – Vol. 5, N 19. – P. 677–697.

74. Prognostic factors of acinar- or papillary-predominant adenocarcinoma of the lung / M. Kim, Y.S. Chung, K.A. Kim [et al.] // *Lung Cancer.* – 2019. – N 137. – P. 129–135.

75. Prognostic heterogeneity of Ki67 in non-small cell lung cancer: A comprehensive reappraisal on immunohistochemistry and transcriptional data / Y. Yang, X. Shao, Z. Li [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2024. – Vol. 14, N 28. – P. e18521.

76. Prognostic Impact and Clinical Features of Spread through Air Spaces in Operated Lung Cancer: Real-World Analysis / S. Yildirim, O. Alan, Z. Yuksel Yasar [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 8, N 60. – P. 1374.

77. Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread in pulmonary adenocarcinoma / A. Warth, T. Muley, C.A. Kossakowski [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2015. – N 39. – P. 793–801.

78. Prognostic impact of mitosis and necrosis in non-mucinous lung adenocarcinomas and correlation with IASLC grading system / G. Serin, P. Savaş, İ.Ş. İşgör [et al.] // *Histol Histopathol.* – 2024. – Vol. 6, N 39. – P. 703–714.

79. Prognostic impact of spread through air spaces in patients with ≤ 2 cm stage IA lung adenocarcinoma / X. Chen, H. Zhou, M. Wu [et al.] // J Thorac Dis. – 2024. – Vol. 4, N 16. – P. 2432–2442.

80. Prognostic impact of tumor spread through air spaces in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3564 patients / H. Liu, Q. Yin, G. Yang [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2019. – N 25. – P. 1303–1310.

81. Prognostic Significance of CD4+ Tumour Infiltrating Lymphocytes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Receiving PD-1/PD-L1 Inhibitors Therapy / Q.M. Zheng, Y.Y. Li, Y.P. Wang [et al.] // J Coll Physicians Surg Pak. – 2025. – Vol. 3, N 35. – P. 341–350.

82. Prognostic significance of immune-cell distribution and tumoral spread through air spaces - Multiplex spatial immunophenotyping analysis / S. Matsuoka, T. Eguchi, M. Iwaya [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 17, N 10. – P. e37412.

83. Prognostic significance of limited resection in pathologic stage I lung adenocarcinoma with spread through air spaces / K. Xu, H. Huang, Q. Zhu [et al.] // J Thorac Dis. – 2023. – Vol. 9, N 15. – P. 4795–4807.

84. Prognostic Value and Pathological Correlation of Peritumoral Radiomics in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer / M. Tominaga, M. Yamazaki, H. Umezu [et al.] // Acad Radiol. – 2024. – Vol. 9, N 31. – P. 3801–3810.

85. Proposal of a grading system for squamous cell carcinoma of the lung – the prognostic importance of tumour budding, single cell invasion, and nuclear diameter / N. Zombori-Tóth, F. Hegedűs, S. Almási [et al.] // Virchows Arch. – 2023. – Vol. 3, N 483. – P. 393–404.

86. Proposed novel grading system for stage I invasive lung adenocarcinoma and a comparison with the 2020 IASLC grading system / S. Wang, Y. Li, X. Sun [et al.] // Thorac Cancer. – 2024. – Vol. 7, N 15. – P. 519–528.

87. Pulmonary loose tumor tissue fragments and spread through air spaces (STAS): Invasive pattern or artifact? A critical review // H. Blaauwgeers, P.A. Russell, K.D. Jones [et al.] // Lung Cancer. – 2018. – N 123. – P. 107–111.

88. Pyo, J.S. Clinicopathological Impact of the Spread through Air Space in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis / J.S. Pyo, N.Y. Kim // *Diagnostics* (Basel). – 2022. – Vol. 5, N 12. – P. 1112.

89. Radiomic Values from High-Grade Subtypes to Predict Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma / L.W. Chen, M.W. Lin, M.S. Hsieh [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 3, N 114. – P. 999–1006.

90. Research hotspots and trends in lung cancer STAS: a bibliometric and visualization analysis / X. Peng, H. Bian, H. Zhao [et al.] // *Front Oncol.* – 2025. – N 14. – P. 1495911.

91. Retrospective analysis of the prognostic implications of tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma patients treated with surgery / L. Gutierrez-Sainz, S. López-Muñoz, P. Cruz-Castellanos [et al.] // *ESMO Open.* – 2022. – Vol. 5, N 7. – P. 100568.

92. Senchukova, M.A. Different types of tumor microvessels in stage I-IIIa squamous cell lung cancer and their clinical significance / M.A. Senchukova, E.A. Kalinin, N.N. Volchenko // *World J Clin Oncol.* – 2024. – Vol. 5, N 15. – P. 614–634.

93. Sholl, L.M. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer / L.M. Sholl // *Mod Pathol.* – 2022. – Vol. 1, N 35. – P. 66–74.

94. Significance of Spread Through Air Spaces and Vascular Invasion in Early-stage Adenocarcinoma Survival: A Comprehensive Clinicopathologic Study of 427 Patients for Precision Management / S. Nicotra, L. Melan, F. Pezzuto [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2024. – Vol. 5, N 48. – P. 605–614.

95. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung cancer: clinical, imaging, pathological features, and follow-up results of 23 patients / X. Wumener, X. Ye, Y. Zhang [et al.] // *Transl Lung Cancer Res.* – 2025. – Vol. 1, N 14. – P. 107–123.

96. Solid-type adenocarcinoma on thin-section CT: quantitative parameters from dual-energy CT associated with spread through air spaces / J. Tao, H. Xu, L. Shen [et al.] // *Acta Radiol.* – 2025. – Vol. 2, 66. – P. 184–191.

97. Souza, C.A. Aerogenous Metastasis and Spread Through the Air Spaces - Distinct Entities or Spectrum of the Same Process? / C.A. Souza, M.M. Gomes // *Thorac Surg Clin.* – 2021. – Vol. 4, N 31. – P. 477–483.

98. Spatial analyses revealed S100P + TFF1 + tumor cells in spread through air spaces samples correlated with undesirable therapy response in non-small cell lung cancer / G. Fan, T. Xie, M. Yang [et al.] // *J Transl Med.* – 2024. – Vol. 1, N 22. – P. 917.

99. Spatial immunophenotyping of the tumour microenvironment in non-small cell lung cancer / M. Backman, C. Strell, A. Lindberg [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2023. – N 185. – P. 40–52.

100. Spread through air spaces (STAS) in lung cancer: A multiple-perspective and update review / M. Jia, S. Yu, H. Gao [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2020. – N 12. – P. 2743–2752.

101. Spread Through Air Spaces (STAS) Is an Independent Prognostic Factor in Resected Lung Squamous Cell Carcinoma / S. Dagher, A. Sulaiman, S. Bayle-Bleuez [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 9, N 14. – P. 2281.

102. Spread through air spaces affects survival and recurrence of patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer after wedge resection / S. Shiono, M. Endo, K. Suzuki [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2020. – Vol. 5, N 12. – P. 2247–2260.

103. Spread Through Air Spaces in Stage I to III Resected Lung Adenocarcinomas: Should the Presence of Spread Through Air Spaces Lead to an Upstaging? / D. Laville, A.L. Désage, P. Fournel [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2024. – Vol. 5, N 48. – P. 596–604.

104. Spread through air spaces is a powerful prognostic predictor in patients with completely resected pathological stage I lung adenocarcinoma / M. Shimomura, A. Miyagawa-Hayashino, I. Omatsu [et al.] // *Lung Cancer.* – 2022. – N 174. P. 165–171.

105. Surgical Thoracic Alliance of Rising Star Group. Spread Through Air Spaces in Residual Tumor Classification for Clinical IA Lung Adenocarcinoma /

H. Si, L. Xu, Y. Zhao [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2024. – Vol. 4, N 118. – P. 825–833.

106. TDASD: Generating medically significant fine-grained lung adenocarcinoma nodule CT images based on stable diffusion models with limited sample size / Y. Xu, J. Liang, Y. Zhuo [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2024. – N 248. – P. 108103.

107. The correlation between tumor radiological features and spread through air spaces in peripheral stage IA lung adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis / C. Jia, H.C. Jiang, C. Liu [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 1, N 19. – P. 19.

108. The correlation of tertiary lymphoid structures with tumor spread through air spaces and prognosis in lung adenocarcinoma: focusing on pathological spatial features / Y. Ding, M. Yu, M. Xue [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2025. – Vol. 1, N 23. – P. 94.

109. The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor / W. Jung, J.H. Chung, S. Yum [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 1, N 163. – P. 277–284.

110. The effect of spread through air spaces on postoperative recurrence-free survival in patients with multiple primary lung cancers / H. Xie, S. Dou, X. Huang [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 1, N 22. – P. 75.

111. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project for Lung Cancer: Recommendation to Introduce Spread Through Air Spaces as a Histologic Descriptor in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Analysis of 4061 Pathologic Stage I NSCLC / W.D. Travis, M. Eisele, K.K. Nishimura [et al.] // *J Thorac Oncol.* – 2024. – N 24. – P. 122–129.

112. The More Extensive the Spread through Air Spaces, the Worse the Prognosis Is: Semi-Quantitative Evaluation of Spread through Air Spaces in Pulmonary Adenocarcinomas / N. Zombori-Tóth, D. Paróczai, J. Lantos [et al.] // *Pathobiology.* – 2023. – Vol. 2, N 90. – P. 104–113.

113. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer / F.C. Detterbeck, G.A. Woodard, A.S. Bader [et al.] // *Chest*. – 2024. – Vol. 4, N 166. – P. 882–895.

114. The significance of spread through air spaces in the prognostic assessment model of stage I lung adenocarcinoma and the exploration of its invasion mechanism / Y. Niu, X. Han, Y. Zeng [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 10, N 149. – P. 7125–7138.

115. TP53, NOTCH2, and STK11 Mutations in a Rare Tumor of non-Small Cell Lung Carcinoma with Diffuse Coexpression of TTF1 and p40 in the Same Tumor Cells / X. Guo, L. Dong, H. Liu [et al.] // *Int J Surg Pathol*. – 2023. – Vol. 6, N 31. – P. 1041–1047.

116. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer / Y.B. Han, H. Kim, M. Mino-Kenudson [et al.] // *Mod Pathol*. – 2021. – Vol. 3, N 34. – P. 549–561.

117. Tumor spread through air spaces in lung cancer: prospective analysis of the accuracy of intraoperative frozen section examination / G.L. Almeida, B.M. Pinto, V.M. Pinto [et al.] // *J Bras Pneumol*. – 2024. – Vol. 4, N 50. – P. e20240165.

118. Tumor Spread Through Air Spaces Is a Predictor of Occult Lymph Node Metastasis in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma / R.G. Vaghjiani, Y. Takahashi, T. Eguchi [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2020. – Vol. 5, N 15. – P. 792–802.

119. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas / K. Kadota, J.-I. Nitadori, C.S. Sima [et al.] // *J. Thorac. Oncol*. – 2015. – N 10. – P. 806–814.

120. Tumor-associated CD163+ macrophage as a predictor of tumor spread through air spaces and with CD25+ lymphocyte as a prognostic factor in resected stage I lung adenocarcinoma / C. Yoshida, K. Kadota, K. Yamada [et al.] // *Lung Cancer*. – 2022. – N 167. – P. 34–40.

121. Tumor-associated macrophage infiltration is associated with a higher rate of tumor spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas / C. Yoshida, K. Kadota, T. Ikeda [et al.] // Lung Cancer. – 2021. – N 158. – P. 91–96.
122. Tumor-induced CD8⁺ T-cell dysfunction in lung cancer patients / H. Prado-Garcia, S. Romero-Garcia, D. Aguilar-Cazares [et al.] // Clin Dev Immunol. – 2012. – N 2012. – P. 741741.
123. Tumour cell budding and spread through air spaces in squamous cell carcinoma of the lung - Determination and validation of optimal prognostic cut-offs / F. Stögbauer, M. Lautizi, M. Kriegsmann [et al.] // Lung Cancer. – 2022. – N 169. – P. 1–12.
124. Xie, M. Inducers, Attractors and Modulators of CD4⁺ Treg Cells in Non-Small-Cell Lung Cancer / M. Xie, J. Wei, J. Xu // Front Immunol. – 2020. – N 11. – P. 676.
125. Yi, E.S. Updates on Selected Topics in Lung Cancers: Air Space Invasion in Adenocarcinoma and Ki-67 Staining in Carcinoid Tumors / E.S. Yi, G.K. Lee // Arch Pathol Lab Med. – 2018. – Vol. 8, N 142. – P. 947–951.