

А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко

ПОИСК БИОМАРКЕРОВ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗВРАТА ЗАБОЛЕВАНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Цель. Проанализировать данные об использовании биомаркеров воспалительного ответа и клеточной адгезии в диагностике и прогнозировании возврата заболевания при немелкоклеточном раке легкого.

Результаты. В обзоре анализируются данные об использовании клеток крови, продуцируемых ими цитокинов CXCL5, CXCL8, рецепторов для них CXCR1, CXCR2, рецептора клеточной адгезии (CD44v6) и С-реактивного белка в качестве диагностических и прогностических биомаркеров возврата заболевания при немелкоклеточном раке легкого. Показаны перспективность этого направления и имеющиеся недостатки.

Выводы. Для улучшения диагностики и прогнозирования безрецидивной выживаемости немелкоклеточного рака легкого перспективным является комплексное определение цитокинов, их рецепторов – участников воспалительного ответа организма на развивающуюся опухоль, и рецептора CD44v6, отобранных на основе множественного регрессионного анализа.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, клеточная адгезия, С-реактивный белок.

A. D. Tahanovich, N. N. Kauhanka

SEARCH FOR BIOMARKERS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: INDICATORS OF INFLAMMATION AND CELL ADHESION FOR DIAGNOSIS AND PREDICTION OF DISEASE RECURRENCE

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Objective. To analyze data on the use of inflammatory response and cell adhesion biomarkers in the diagnosis and prognosis of disease recurrence in non-small cell lung cancer.

Results. This review analyzes data on the use of blood cells, the cytokines (CXCL5 and CXCL8), their receptors (CXCR1 and CXCR2), the cell adhesion receptor (CD44v6), and C-reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of disease recurrence in non-small cell lung cancer. The potential of this approach and its limitations are demonstrated.

Conclusions. To improve the diagnosis and prognosis of relapse-free survival in non-small cell lung cancer, a comprehensive determination of cytokines, their receptors – participants in the body's inflammatory response to a developing tumor, and the CD44v6 receptor, selected on the basis of multiple regression analysis, is promising.

Key words: non-small cell lung cancer, cell adhesion, C-reactive protein

Эпидемиологические исследования показали, что хроническое воспаление предрасполагает к развитию различных типов опухолей [1]. Воспаление является неотъемлемым компонентом биологии немелкоклеточного рака легкого. Оно играет ключевую роль на всех этапах – от инициации и развития опухоли до реакции на терапию и общего состояния пациента. Это не просто сопутствующий симптом, а активный участник патологического процесса [2]. Опухолеассоциированное воспа-

ние (ОАВ) влияет на многие аспекты злокачественного роста, включая пролиферацию и выживание опухолевых клеток, ангиогенез, метастазирование и опухолевый ответ на химио- и гормонотерапию.

Признаками ОАВ являются: присутствие клеток и медиаторов воспаления (хемокинов, цитокинов) в опухолевой ткани, ремоделирование ткани и ангиогенез, аналогичные наблюдаемым при хроническом воспалительном процессе и репарации ткани [3]. Рецепторы хемокинов

и их лиганды участвуют в движении клеток в процессах воспаления, развития опухоли и поддержания гомеостаза опухолевой ткани, влияя на подвижность, инвазивность и выживание клеток. Активное изучение взаимосвязи рака и воспаления, экспрессии факторов адгезии, про- и противовоспалительных цитокинов в опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями способствовало новому пониманию механизмов развития и прогрессирования заболевания.

Интерлейкин-8 (CXCL8)

В процессе трансформации многие клетки эпителиального или мезенхимального происхождения начинают экспрессировать рецепторы хемокинов, и, таким образом, используют эти факторы для миграции и выживания в сайтах, удаленных от первичной опухоли. Среди потенциальных маркеров рака можно выделить провоспалительные цитокины, стимулирующие миграцию иммунных клеток к месту реактивного воспаления. Одним из них является интерлейкин 8 (IL8, или CXCL8). Этот белок продуцируется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, лейкоцитами крови и фибробластами, а также миоцитами гладкомышечных волокон дыхательных путей. Он относится к семейству CXС-хемокинов, содержащих специфическую аминокислотную последовательность ELR (глу-лей-арг) [4]. CXCL8 вызывает направленную миграцию нейтрофилов и других гранулоцитов к месту инфекции, а также стимулирует фагоцитоз. Подобно остальным хемокинам этого семейства, IL8 стимулирует ангиогенез, в том числе, в зоне опухолевого роста. Этот эффект опосредуется стимуляцией синтеза фактора роста эндотелия (VEGF), который усиливает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов и способствует росту сосудистой сети [5].

Другим эффектом, опосредуемым CXCL8, является индукция хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов, имеющих рецептор CD15, в зону опухолевого роста [5]. Инфильтрация опухоли CD15+ клетками способствует ее ускользанию от иммунного ответа [6]. Причастность этих процессов к развитию рака легкого позволяет с уверенностью предполагать, что этот хемокин способствует прогрессированию опухоли и вовлечению раковых клеток в метастазирование [5, 6]. При воспалении и онкогенезе экспрессия этого хемокина в клетках активируется [4].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о взаимосвязи концентрации CXCL8 в клетках некоторых злокачественных новообразований с их дескрипторами. Так, уровень этого хемокина в клетках рака шейки матки III и IV стадий выше, чем при I и II стадиях. Показано, что повышение уровня CXCL8 в клетках рака той же локализации указывает на наличие отдаленных метастазов (M1) и низкую степень дифференцировки клеток опухоли [6].

Поскольку продукция IL8 в ткани злокачественных новообразований увеличивается с распространением опухолевого процесса, логично предположить повышение уровня этого цитокина не только в клетках опухоли, но и в крови пациентов. Действительно, некоторыми исследователями показано, что концентрация CXCL8 в сыворотке крови пациентов с раком поджелудочной железы выше, чем в группе здоровых лиц. В этой же ра-

боте сообщается, что уровень CXCL8 в крови пациентов, имеющих метастазы в регионарных лимфатических узлах, выше, чем в их отсутствие [7].

Показано, что уровень IL8 в сыворотке крови пациентов с опухолью предстательной железы не только выше, чем у здоровых лиц, но и коррелирует со степенью метастазирования [8]. Высокий уровень IL8 в сыворотке крови наблюдали при раке мочевого пузыря, особенно при поздних стадиях заболевания. При этом выживаемость пациентов с высоким уровнем IL8 в крови была значительно снижена [9].

Имеются сведения об увеличенной концентрации CXCL8 в крови пациентов с раком пищевода. Повышение уровня этого белка в крови может указывать на больший размер первичной опухоли (T) при этом злокачественном новообразовании. Исследователи сообщают, что диагностическая чувствительность измерения концентрации IL8 в крови пациентов с раком пищевода выше, чем у других неспецифических маркеров злокачественных новообразований (С-реактивного белка, антигена плоскоклеточной карциномы и ракового эмбрионального антигена) [10].

Данные об определении концентрации CXCL8 в крови при раке легкого немногочисленны, а их результаты неоднозначны. Показано, что уровень CXCL8 в сыворотке крови при I и II стадиях НМРЛ ниже, чем в группе здоровых лиц [6]. У пациентов с НМРЛ наблюдался значительно более высокий уровень CXCL8 в сыворотке крови, чем у пациентов с доброкачественными опухолями [11]. При этом высокая концентрация в сыворотке крови CXCL8 соответствовала наличию метастазов в лимфатические узлы и III стадии заболевания. В этой же работе сообщается об отсутствии связи между уровнем CXCL8 в сыворотке крови и наличием у пациентов Основными гистологическими подтипами НМРЛ аденокарциномы (АК) или (ПРЛ)¹. Согласно результатам других исследований, уже при I и II стадиях АК концентрация IL8 в сыворотке крови была значительно увеличена по сравнению со здоровыми лицами. Полагают, что повышенная концентрация CXCL8 в сыворотке крови сопутствует низкой степени дифференцировки клеток АК, то есть, более высокой степени ее злокачественности [12]. В то же время, есть указание на более высокую концентрацию CXCL8 в крови пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода по сравнению с аденокарциномой [5, 6].

Пациенты с НМРЛ и высоким уровнем CXCL8 в сыворотке крови, измеренном до начала лечения, имеют более низкую общую выживаемость [4]. В другой работе обнаружена зависимость низкой общей выживаемости пациентов после хирургического лечения от высокого уровня CXCL8 и CXCR1 в ткани опухоли [7]. При этом, только для CXCL8 продемонстрирована связь дооперационного уровня этого показателя с появлением метастазов в лимфатических узлах и прогнозом пятилетней выживаемости у пациентов с НМРЛ.

Нейтрофил-активирующий пептид-78 (CXCL5)

Подобно CXCL 8, эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78 (ENA-78, или хемокин CXCL5) также относится к CXС-хемокинам, содержащим последовательность ELR и обладающим ангиогенной активностью [13].

¹ Аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого являются основными гистологическими подтипами НМРЛ.

CXCL5 продуцируется в основном альвеолоцитами II типа, адипоцитами, кардиомиоцитами и макрофагами. Основным эффектом CXCL5 является стимуляция хемотаксиса нейтрофилов в воспалительный очаг. Связываясь с белково-углеводными комплексами на поверхности клеточных мембран, этот хемокин способствует миграции клеток в зону воспаления [14].

После связывания хемокина CXCL5 с мембранным рецептором CXCR2 в эндотелиальных клетках происходит активация фосфатидилинозитол-3-киназы (P3IK). Образующийся под влиянием этого фермента фосфатидилинозитол-4,5,6-трифосфат активирует белок АКТ (протеинкиназа В). Фермент АКТ, в свою очередь, фосфорилирует белки-ингибиторы транскрипционного фактора NF-κB, которые в норме поддерживают его в неактивном состоянии. Фосфорилирование приводит к диссоциации NF-κB и его ингибиторов, которые впоследствии подвергаются распаду в протеасомах. Высвобожденный фактор NF-κB перемещается в ядро, где стимулирует транскрипцию гена FOXD1. Белок FOXD1 активирует синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), который стимулирует пролиферацию и миграцию клеток эндотелия, а также создание просветов в кровеносных сосудах, тем самым способствуя ангиогенезу в опухоли [15]. P3IK-опосредованная активация транскрипционного фактора Snai1 играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе, необходимом для процесса малигнизации [11]. Отмечено, что помимо P3IK, хемокин CXCL5 регулирует активность митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), которые также принимают участие в пролиферации опухолевых клеток [13, 15].

Приведенные данные литературы указывают на несомненное участие CXCL5 в процессах развития и распространения злокачественных новообразований. Концентрация CXCL5 в опухолевой ткани оказалась повышенной у пациентов с опухолью различной локализации, в том числе, с НМРЛ [16]. Сообщается, что концентрация CXCL5 в опухолевых клетках значительно выше, чем в клетках, не подвергшихся малигнизации [13]. Уровень этого хемокина в ткани опухоли выше при поздних стадиях злокачественных новообразований, большем размере опухоли и низкой степени дифференцировки ее клеток [15].

В литературе можно встретить немногочисленные упоминания об измерении уровня CXCL5 в крови пациентов с НМРЛ [14]. Сообщается, что концентрация этого хемокина в сыворотке крови пациентов с ранними стадиями заболевания ниже, чем в группе здоровых лиц. В то же время, при III и IV стадиях отмечено его незначительное повышение [17]. В крови пациентов с АК концентрация CXCL5 была существенно выше у пациентов с большей распространенностью опухоли, тогда как при ПРЛ уровень этого хемокина в крови был не выше, чем у здоровых лиц [15].

Также неоднозначны результаты исследований, посвященных выяснению связи концентрации CXCL5 в сыворотке крови с течением НМРЛ. Есть указания на ее отсутствие [18]. В других исследованиях выдвинуто предположение о том, что высокая концентрация CXCL5 в крови и опухолевой ткани может указывать на снижение общей выживаемости при НМРЛ [15]. Некоторые результаты, напротив, свидетельствуют, что высокий уровень CXCL5 ассоциирован с более высокой безрецидив-

ной выживаемостью [14]. Наоборот, экспрессия CXCL5 клетками опухоли при НМРЛ имела положительную связь с худшей безрецидивной выживаемостью и с худшим ответом на иммунотерапию [19].

Рецепторы хемокинов CXCR1 и CXCR2

По своей химической природе хемокины CXCL5 и CXCL8 являются белками. Для реализации своих функций они взаимодействуют с рецепторами клеточных мембран, в частности, CXCR1 и CXCR2. Отмечено, что CXCR1 обладает сродством главным образом к CXCL8. Рецептор CXCR2 не столь специфичен и может взаимодействовать с многочисленными хемокинами (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7) [20]. CXCR1 и CXCR2 присутствуют на мембранах гранулоцитов (нейтрофилов и базофилов), Т-лимфоцитов, а также моноцитов и макрофагов. Здоровые эпителиоциты также экспрессируют эти рецепторы, а при малигнизации клеток уровень CXCR1 и CXCR2 в них возрастает [18].

CXCR1 и CXCR2 – это 7-TMC рецепторы, ассоциированные с G-белком, с молекулярной массой 40 кДа [6]. Как и в любом 7-TMC рецепторе, в структуре CXCR1 и CXCR2 присутствуют трансмембранные сегменты, по три внутри- и три внеклеточных петли, а также внеклеточный N-концевой и цитозольный C-концевой домены. Аминокислотный состав CXCR1 и CXCR2 идентичен на 76 % [19]. Концевые домены и вторая внеклеточная петля различаются и обуславливают специфичность рецепторов. Различное строение полипептидных цепей CXCR1 и CXCR2 служит причиной различного сродства их к CXС-хемокинам [6].

Связываясь с CXCR1 и CXCR2, хемокины активируют классические сигнальные пути, характерные для 7-TMC рецепторов, ассоциированных с G-белками. Клеточным ответом образования лиганд-рецепторного комплекса в данном случае может быть мобилизация внутриклеточного кальция, хемотаксис и экзоцитоз [21]. Стимулируется активность митоген-активируемых протеинкиназ и синтез транскрипционных факторов, которые непосредственно усиливают пролиферацию и дифференцировку клеток [7, 8, 10].

В литературе имеются многочисленные указания на увеличенную экспрессию CXCR1 и CXCR2 в опухолевой ткани при разных злокачественных новообразованиях [6]. Их концентрация в раковых клетках выше при большей распространенности опухоли [23]. В некоторых исследованиях, напротив, показано, что сигнальные пути, запускаемые этими рецепторами, подавляют рост опухоли [24]. С другой стороны, в клетках АК легкого увеличенная экспрессия CXCR2 ассоциирована с низкой степенью дифференцировки клеток опухоли и ее метастазированием в регионарные лимфоузлы. При ПРЛ, напротив, концентрация этого рецептора не была связана с дескрипторами опухоли [22]. Другие исследователи сообщают о статистически значимом снижении уровня этого рецептора в опухолевой ткани пациентов с ПРЛ и метастазированием в регионарные лимфоузлы [25]. Показано, что экспрессия CXCR2 в клетках НМРЛ значительно выше, чем в здоровой легочной ткани, в то время как повышение концентрации МРНК, кодирующей белок CXCR1, было характерно для МРЛ [26]. В другой работе, напротив, установлено, что CXCR1, а не CXCR2, выполняет более значимую роль в пролиферации клеток НМРЛ [27].

Предполагалось, что высокий уровень экспрессии гена CXCR2 в опухолевой ткани может свидетельствовать о меньшей длительности безрецидивного периода пациентов с раком легкого обоих гистологических подтипов [6]. Эти данные подтверждены, но только для АК, и только в виде тенденции, поскольку статистически значимой связи обнаружено не было [24]. Также в литературе можно встретить указания и на то, что увеличенная концентрация CXCR2 в опухолевых клетках является предиктором более высокой общей выживаемости пациентов при НМРЛ, а уровень CXCR1 в плазме крови не отличается у пациентов с различной выживаемостью [28].

С-реактивный белок и клетки крови

На протяжении многих лет С-реактивный белок (СРБ) и клетки крови являются не только показателем наличия воспаления в организме, но также позволяют судить о выраженности этого процесса. Их преимущество перед другими маркерами заключается в невысокой стоимости, стабильности и воспроизводимости результатов определения. Внимание исследователей все более привлекают системные воспалительные маркеры, такие как СРБ, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, а также соотношение нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, уровня СРБ и альбумина, тромбоцитов и альбумина в качестве прогностических маркеров при раке [29].

С-реактивный белок относится к белкам острой фазы, который синтезируется печенью в период острой воспалительной реакции. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о существенном повышении концентрации СРБ в сыворотке крови при НМРЛ [2, 4]. Отмечается, что уровень этого параметра вырастает с увеличением размера опухоли [1]. К аналогичному заключению пришли и другие исследователи [26]. Показано, что концентрация СРБ в сыворотке крови более 40 мг/мл сопутствовала наличию метастазов у пациентов с НМРЛ [30], а при АК уровень СРБ не отличался от ПРЛ [31].

Показано, что нейтрофилы могут способствовать развитию опухоли, стимулируя ремоделирование соединительной ткани, ангиогенез, метастазирование и иммуносупрессию [4]. Они участвуют в обеспечении противоопухолевого иммунитета, уничтожая опухолевые клетки [2]. В литературе есть указания на взаимосвязь между количеством лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и распространенностью опухоли при АК [32].

Концентрация нейтрофилов (NEUT), лимфоцитов (LYM) и тромбоцитов (PLT) в крови, как полагают, подобно СРБ, отражает интенсивность системной воспалительной реакции при злокачественных новообразованиях [33]. Наряду с гранулоцитами и лимфоцитами, в формировании воспалительного микроокружения опухоли активно участвуют моноциты. Они являются предшественниками опухолеассоциированных макрофагов [34]. Показано, что при НМРЛ макрофаги, полученные из моноцитов, продуцируют ангиогенные факторы, способствующие формированию опухолевой сосудистой сети [35].

Помимо клеток лейкоцитарного ряда, существенную роль в онкогенезе играют тромбоциты. Инфильтрация опухоли тромбоцитами является необходимым условием для ее распространения [36]. Эти клетки препятствуют действию цитотоксических лимфоцитов на опухолевые клетки, подавляя противоопухолевый иммунитет, а се-

кретируемые ими факторы роста стимулируют пролиферацию опухолевых клеток и способствуют развитию микрометастазов опухоли [37].

Было показано, что низкое содержание лимфоцитов (менее 20 %) и высокое нейтрофилов (более 75 %) в крови было пациентов с НМРЛ характерно для пациентов с IV стадией и отдаленными метастазами. Низкий уровень лимфоцитов, как и высокий – нейтрофилов был более характерен для ПРЛ, чем для АК. Согласно результатам этого же исследования у пациентов с АК мужского пола сниженный уровень лимфоцитов тесно коррелировал с поздними стадиями и отдаленными метастазами. Низкий уровень наблюдался и у пациентов с ПРЛ старше 60 лет. Однако противоположно АК связь с наличием отдаленных метастазов отсутствовала. В то же время, при АК дополнительно увеличению размера опухоли сопутствовало повышение уровня нейтрофильных лейкоцитов. И при АК, и при ПРЛ высокий уровень этого показателя был характерен для пациентов с отдаленными метастазами [38].

Установлено, что в крови пациентов с НМРЛ был повышен уровень моноцитов и тромбоцитов по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация моноцитов коррелировала с увеличением уровня нейтрофилов и эозинофилов [39]. А концентрация тромбоцитов – с увеличением степени распространенности метастазов в регионарных лимфоузлах [40]. Другие исследователи обнаружили, что повышенный уровень тромбоцитов у пациентов с I стадией НМРЛ коррелировал с размером и степенью дифференцировки опухоли [41].

Много внимания уделяется возможности использования уровня СРБ и клеток в крови пациентов с НМРЛ для прогнозирования их выживаемости [42]. Так, доказывается, что повышенный уровень СРБ до и после проведенного лечения является показателями плохого прогноза у пациентов с НМРЛ независимо от стадии [39, 40]. Такая же зависимость описывается для увеличения доли NEUT среди других клеток крови [43]. Еще более демонстративно обнаруженная связь прослеживается по величине отношения NEUT/LYM. В крови пациентов до начала лечения оно было ассоциировано со снижением общей и безрецидивной выживаемости [44].

Еще один показатель – отношение лимфоцитов к моноцитам (LYM/MON), на основании анализа методом Кокса продемонстрировал наличие связи низкой выживаемости пациентов с НМРЛ и сниженного значения отношения LYM/MON, измеренного до начала лечения [45]. Вместе с тем можно встретить указания на отсутствие статистически значимой связи между отношением тромбоцитов к лимфоцитам (PLT/LYM) до начала лечения и безрецидивной выживаемостью в указанной группе пациентов [44]. Другими исследователями установлено, что при увеличенном отношении PLT/LYM за счет высокой концентрации PLT у пациентов с НМРЛ имеет место низкая безрецидивная выживаемость. Если же увеличенное отношение PLT/LYM обусловлено снижением концентрации LYM безрецидивная выживаемость пациентов была более высокой [46].

Иные данные были получены другими исследователями. Было показано, что высокий уровень СРБ до начала лечения может быть связан с плохим прогнозом только при ранних стадиях НМРЛ [43]. Согласно результатов еще одного метаанализа, повышенный уровень СРБ до начала лечения связан с плохой общей выжи-

ваемостью, но только у тех пациентов с НМРЛ, которым проводилась радио- или химиотерапия (поздние стадии), а не у тех, кому выполнялась хирургическая резекция опухоли (ранние стадии) [45]. Другими выявленными прогностическими показателями низкой безрецидивной выживаемости у пациентов с I стадией НМРЛ до начала лечения стали: высокая концентрация в крови лимфоцитов, тромбоцитов и величина отношения NEUT/LYM более 5 [43]. Результаты другой работы свидетельствуют, что уровень отношения NEUT/LYM более 5 может служить маркером сниженной общей выживаемости, но не безрецидивной выживаемости при I–III стадиях НМРЛ [46].

Показано, что повышенное значение отношения СРБ/LYM в крови пациентов с I–III стадиями ассоциировано с низкой безрецидивной выживаемостью [41]. Связь сниженной общей и безрецидивной выживаемости с высокой концентрацией PLT установлена у такой же группы пациентов с НМРЛ в другом исследовании [42].

Связь высокого уровня СРБ до начала лечения с низкой безрецидивной выживаемостью отмечена как у пациентов с АК [40], так и у пациентов с ПРЛ [43]. С другой стороны, имеется информация о том, что как концентрация СРБ, так и уровень NEUT/LYM, измеренные до удаления опухоли у пациентов с I–III стадиями АК, не имеет ценности в определении прогноза безрецидивной выживаемости в первый год после проведенного лечения [46].

Помимо прогностической ценности, чрезвычайную важность представляет поиск маркеров, предсказывающих развитие рецидива. В отличие от прогноза, который строится на основании результатов однократного определения какого-то показателя или признака, предсказание подразумевает динамическое наблюдение за каким-то предиктором, в преломлении к онкологии, как правило, после проведенного лечения опухоли [39]. Так, установлено, что высокий уровень СРБ, наблюдаемый у пациентов с ранними стадиями НМРЛ после проведенного лечения, является предиктором низкой общей выживаемости [38, 40]. Аналогичную закономерность описывают другие исследователи, но на поздних стадиях НМРЛ [41].

Высокая величина отношения NEUT/LYM и PLT/LYM после хирургической резекции опухоли, обладала значительной силой предсказания (на основании отношения рисков, определенного методом Кокса) общей и безрецидивной выживаемости пациентов как с I стадией НМРЛ [37], так и с I–III стадиями НМРЛ [42]. Примечательно, что однократное измерение уровня этого показателя до начала лечения у пациентов с I стадией не обладало прогностическим эффектом. Были попытки использования других производных концентрации клеток крови в качестве предикторов безрецидивной и общей выживаемости пациентов с НМРЛ. В частности, с этой целью определялась величина отношения LYM/MON, которая не продемонстрировала предсказательной ценности [37].

Другим существенным аспектом, тесно связанным с выживаемостью пациентов с онкологической патологией, является статус питания. Установлено, что примерно у трети умерших пациентов смерть была вызвана не самим злокачественным новообразованием, а следствием его развития – истощением [33]. Как известно, концентрация альбумина в крови отражает интенсивность белкового обмена в организме и является важным

прогностическим фактором выживаемости пациентов с НМРЛ [36]. Поскольку и уровень СРБ, и концентрация альбумина продемонстрировали связь с выживаемостью пациентов с НМРЛ, исследователи посчитали целесообразным объединить эти два показателя в один – их соотношение. Ожидалось, что он увеличит их прогностическую эффективность [39].

Действительно, было показано, что отношение уровня СРБ к уровню альбумина в крови, измеренное до начала лечения, может выступать маркером общей выживаемости пациентов с НМРЛ [30]. В частности, при поздних стадиях АК после курса химиотерапии цисплатином безрецидивная выживаемость была выше у пациентов, имевших низкие значения отношения СРБ/альбумин [26]. Низкий уровень этого показателя до начала лечения может указывать и на лучшую общую выживаемость пациентов с ранними стадиями АК [28]. Сведения о прогностической значимости отношения СРБ/альбумин у пациентов с ПРЛ отсутствуют. Продemonстрирована связь высокого уровня этого отношения с низкой общей выживаемостью, измеренная не только до начала лечения, но и после лечения, проведенного пациентам с НМРЛ [29–31].

В стремлении улучшить оценку воспалительной реакции и иммунного статуса в организме пациентов с злокачественными новообразованиями был предложен расчет системного иммуно-воспалительного индекса (SII) и воспалительного прогностического индекса (PI). Показатель SII учитывает уровень тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и хорошо зарекомендовал себя в определении стратегии лечения НМРЛ [34]. Расчет PI основан на соотношении концентраций альбумина, С-реактивного белка в плазме крови, нейтрофилов и лимфоцитов в крови [38]. Появились сообщения о перспективности их использования при НМРЛ [39–41].

Сообщается, что высокий уровень SII имел связь с низкой безрецидивной выживаемостью у пациентов с I–III стадиями НМРЛ [43]. Другие исследователи установили прогностический эффект SII в отношении безрецидивной выживаемости только для I стадии НМРЛ, но не для II–III стадий НМРЛ [33]. Показано, что повышенный уровень SII был связан с риском рецидива только у пациентов с АК [39]. Иные исследователи установили, что прогностический эффект высокого уровня SII с безрецидивной выживаемостью наблюдается чаще у пациентов с ПРЛ, чем с АК [37]. Имеются сведения, что высокое значение PI было связано с низкой общей выживаемостью пациентов с I–III стадиями НМРЛ [38]. Показано, что указанные иммуно-воспалительные коэффициенты обладали прогностической, но не предсказательной эффективностью у пациентов с III, IV стадиями НМРЛ [32]. Прогностический эффект PI в отдельных группах пациентов с АК и ПРЛ не исследован.

Адгезионный рецептор CD44v6

Рецептор CD44v6, будучи трансмембранным гликопротеином, опосредует взаимодействие между клетками и межклеточным матриксом, является одним из продуктов гена, экспрессия которого усиливается в условиях гипоксии [45]. CD44v6 является одним из вариантов CD44. В его структуре присутствует аминокислотная последовательность, которая кодируется шестым варибельным экзоном гетероядерной РНК CD44. Существенно усиленная экспрессия CD44v6 характерна для опухолевой

ткани эпителиального происхождения, в то время как в клетках опухолей мезенхимального генеза она невысока [46].

Неизменные эпителиальные клетки экспрессируют главным образом стандартную изоформу CD44. В опухолевой ткани можно встретить его варианты изоформы в больших количествах [47]. Высокий уровень экспрессии CD44v6 отмечается в метастатических очагах по сравнению с первичной опухолью, что, по всей вероятности, указывает на существенную роль именно вариантов CD44 в диссеминации опухолевых клеток [48]. Экспрессия некоторых изоформ гликопротеина CD44 ассоциирована с распространенностью злокачественных новообразований [46].

Есть указания на увеличенный уровень CD44v6 в опухолевой ткани многочисленных злокачественных новообразований, что свидетельствует о его значимости для их развития [47]. Как мембранный рецептор в опухолевых клетках CD44v6 может взаимодействовать с гиалуроновой кислотой, гликозаминогликанами, остеопонтином, коллагеном и другими компонентами межклеточного матрикса. Это взаимодействие опосредует клеточную миграцию. Сообщается, что CD44v6 также способен взаимодействовать с факторами роста (VEGF, HGF, EGF) и цитокинами (CXCL12) и участвовать в передаче ими сигнала в клетке [49]. Увеличенная экспрессия CD44v6 ассоциирована со снижением общей выживаемости, распространенностью опухоли, метастазированием в регионарные лимфоузлы и глубиной инвазии опухоли при различных видах рака [50]. Показано, что низкодифференцированные опухолевые клетки синтезируют CD44v6 в больших количествах по сравнению с высокодифференцированными [46]. С другой стороны, можно встретить исследования, результаты которых свидетельствуют о снижении экспрессии CD44v6 с увеличением степени дисплазии эпителия [48].

Ранее исследователями уже были получены данные, указывающие на повышенный уровень CD44v6 в опухолевой ткани при НМРЛ, особенно при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах [51]. Показано, что высокая концентрация CD44v6 в ткани опухоли связана с ее устойчивостью к химиопрепаратам и неблагоприятным течением НМРЛ [47]. Другие исследователи сообщают об ассоциации усиленной экспрессии CD44v6 лишь с большим размером опухоли, но не с прочими дескрипторами НМРЛ [49].

Сведения о различном характере изменения уровня экспрессии CD44v6 при различных формах НМРЛ противоречивы. Отмечена существенно более высокая экспрессия CD44 и CD44v6 в клетках ПРЛ по сравнению с АК. При этом авторы работы не отмечают какой-либо связи уровня CD44v6 с дескрипторами ПРЛ [52]. Результаты этого же исследования свидетельствуют, что высокая экспрессия CD44v6 в клетках АК может быть ассоциирована с большим размером опухоли. Согласно другим данным, напротив, связь экспрессии CD44v6 с характеристиками и выживаемостью пациентов при обеих гистологических подтипах НМРЛ отсутствует [47]. Согласно третьей точке зрения, экспрессия клетками опухоли рецептора CD44v6 характерна при ПРЛ, но не при АК легкого у пациентов с метастазами в головном мозге [49]. Рецептор CD44 и его варианты изоформы представлены также на мембранах клеток лейкоцитарного ряда

крови. Наиболее активно экспрессия гена CD44v6 отмечается в CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах [51]. Показано, что контакт лейкоцитов крови с клетками НМРЛ приводит к увеличению экспрессии CD44v6 в моноцитах и гранулоцитах [52].

Комбинированное использование биомаркеров для оптимизации диагностической и прогностической ценности определяемых лабораторных показателей

Представленные в данном обзоре материалы показывают, что ни один из кандидатов в лабораторные биомаркеры НМРЛ не получил должного обоснования его использования с диагностической или прогностической целью. Причиной этого, если суммировать, является недостаточная изученность. Еще одним препятствием служит определение каждого из показателей индивидуально, отсюда низкие специфичность и чувствительность их определения с диагностической целью даже там, где были обнаружены характерные отличия.

Между тем, хорошо известен прием, когда разрозненные показатели вовлекают в комбинированное их использование. Чаще такие исследования завершались предложением параллельного использования нескольких показателей [53–55]. При этом диагностическая ценность этого комплекса представляла собой качественное сопоставление значения каждого показателя с пороговым значением для соответствующих параметров. Это в ряде случаев привело к повышению диагностической эффективности их использования как при НМРЛ в целом, так и при его гистологических подтипах.

Так, например, по данным ROC-анализа, чувствительность и специфичность использования CYFRA 21-1 для диагностики НМРЛ в сравнении со здоровыми лицами составила 75,0 % и 81,9 % при пороговом значении 3,3 нг/мл [56]. Для уровня РЭА эти показатели составили 77,2 % и 93,2 % соответственно при пороговом значении 5,0 нг/мл. Включение обоих показателей в единую модель позволили изменить чувствительность до 90,9 %, а специфичность при этом составила 86,4 %. Добавление в полученную бинарную модель еще одного показателя – уровня пролактина в сыворотке крови, для которого индивидуальные показатели чувствительности и специфичности составляли 72,7 % и 75,0 % при пороговом значении 25,0 нг/мл, привело к еще большему росту чувствительности и специфичности их совместного определения: 90,9 % и 95,5 % соответственно.

В других исследованиях, объединение маркеров не привело к одновременному увеличению чувствительности и специфичности. Так, при зафиксированной специфичности в 95 %, чувствительность диагностики НМРЛ в сравнении со здоровыми лицами составила для CYFRA 21-1 – 52 %, РЭА – 35 %, ТПА – 43 %, NSE – 23 % и SCC – 15 % при пороговых значениях 4,0 нг/мл, 7,0 нг/мл, 150 U/нг, 22 нг/мл и 4 нг/мл соответственно [57]. Необходимо отметить, что в этих исследованиях пограничные значения вычислялись не на основе ROC-анализа, а на основе зафиксированной выбранной специфичности – 95 %. При таком подходе оптимальные значения одновременно чувствительности и специфичности недостижимы, но позволяют сравнить чувствительность определения нескольких маркеров. На основании самых высоких их значений отбирались кандидаты

в комбинацию. Так, для комбинации CYFRA 21-1 и РЭА чувствительность и специфичность составили 87 % и 49 % соответственно, а для комбинации CYFRA 21-1 и ТПА – 85 % и 70 %. Включение всех трех указанных показателей в единую модель привело к росту чувствительности до 94 %, однако специфичность определения составила при этом всего 41 %.

Прогнозирование рецидива на дооперационном этапе, равно как и контроль эффективности лечения также показали большую эффективность комбинации нескольких показателей. Так, повышенный дооперационный уровень РЭА и CYFRA 21-1 у пациентов с III стадией НМРЛ продемонстрировал связь с низкой безрецидивной и общей выживаемостью. Повышенный уровень каждого из этих показателей в отдельности не показал связи с выживаемостью пациентов [58]. Схожие результаты были получены у пациентов с I стадией АК при одновременном определении РЭА и CYFRA 21-1 [56].

Такой же подход, но с определением CYFRA 21-1, РЭА, SCC и антигена СА-125 у пациентов с поздними стадиями АК показал, что если уровень даже одного параметра из этого комплекса после лечения снижался до нормального значения, безрецидивная выживаемость пациента была высокой [57]. Для пациентов с ПРЛ такая закономерность достигалась, если из четырех вышеуказанных показателей уровень по меньшей мере двух после лечения снижался до нормального. Одновременно указанные наблюдения подтверждают разницу выживаемости пациентов с АК по сравнению с ПРЛ, установленную другими исследователями [58].

Более объективным подходом к объединению маркеров в единую комбинацию является сочетание ROC-анализа и логистической регрессии. Логистическая регрессия позволяет из комплекса разрозненных показателей прийти к единому параметру [59]. ROC-анализ дает возможность найти его пороговое значение, соответствующее оптимальным чувствительности и специфичности. Такой подход был реализован в ряде исследований у пациентов с НМРЛ [60]. Однако такие модели включали возраст, статус курения, наличие хронических и аллергических заболеваний, наличие кашля. Включение в регрессионный анализ при НМРЛ и, соответственно, при его гистологических подтипах лабораторных параметров крови еще предстоит исследовать.

Таким образом, ведется интенсивный поиск критериев, которые могут использоваться для оценки тяжести заболевания и эффективности его лечения. Исследователи отмечают потенциальную информативность измерения в крови лабораторных параметров, способных помочь в диагностике и прогнозировании течения АК и ПРЛ. Конвенциональные онкомаркеры (CYFRA 21-1, SCC, РЭА, ProGRP, ПКМ2, NSE) не позволяют решить имеющуюся проблему вследствие невысоких чувствительности и специфичности их определения с диагностической или прогностической целью и отсутствия единого мнения о целесообразности их использования для этого. Представляется перспективным измерять концентрацию некоторых цитокинов, клеточных рецепторов, играющих существенную роль в патогенезе НМРЛ (CXCL5, CXCL8, CXCR1, CXCR2, CD44v6). Немаловажное значение для характеристики воспаления в опухолевой ткани также имеют С-реактивный белок и клетки крови, которые объединяет причастность к развитию перифо-

кального (окружающего опухолевую ткань и в самой опухолевой ткани) воспаления.

К настоящему времени не разработано эффективных многофакторных панелей, обладающих высокой ценностью как для диагностики, так и для прогнозирования течения АК, ПРЛ и НМРЛ в целом. Предпринятые попытки создать такие панели не решают проблему повышения диагностической эффективности отдельных показателей. Между тем, подход, когда ряд показателей объединяются в комплекс и затем трансформируются в единый показатель, позволяющий судить о выраженности патологического процесса, нередко улучшает их диагностические характеристики.

Поэтому определение диагностической и прогностической информативности измерения уровня провоспалительных белков, онкомаркеров и клеток крови с целью создания диагностических и прогностических комбинаций высокоинформативных маркеров при АК и ПРЛ является актуальной проблемой и наиболее перспективным направлением в поиске новых лабораторных биомаркеров НМРЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Grivennikov, S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell*. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 883–99. – doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
2. The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer / R. M. Bremnes, L. T. Busund, T. L. Kilvæer [et al.] // *Thorac Oncol*. – 2016. – № 11(6). – P. 789–800. – doi: 10.1016/j.jtho.2016.01.015.
3. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 436–44. – doi: 10.1038/nature07205.
4. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer / A. Mishra, K. H. Suman, N. Nair [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 6551–6561. – doi: 10.1007/s11033-021-06648-8.
5. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors / K. A. Schalper, M. Carleton, M. Zhou [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 688–692. – doi: 10.1038/s41591-020-0856-x.
6. Ha, H. Role of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases / H. Ha, B. Debnath, N. Neamati // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 1543–1588. – doi: 10.7150/thno.15625.
7. Serum chemokine CXCL8 is a better biomarker for diagnosis and prediction of pancreatic cancer than its specific receptor CXCR2, C-reactive protein, and classic tumor markers CA 19-9 and CEA / A. Litman-Zawadska, M. Łukaszewicz-Zajac, M. Gryko [et al.] // *Polish archives of internal medicine*. – 2018. – Vol. 128, № 9. – P. 524–531. – doi: 10.7150/thno.15625.
8. Interleukin-8 serum levels in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer / R. W. Veltri, M. C. Miller, G. Zhao [et al.] // *Urology*. – 1999. – Vol. 53, № 1. – P. 139–147. – doi: 10.1016/s0090-4295(98)00455-5.
9. Validation and clinicopathologic associations of a urine-based bladder cancer biomarker signature / G. Zhang, E. Gomes-Giacoa, Y. Dai [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 200–209. – doi: 10.1186/s13000-014-0200-1.
10. Comparison between clinical significance of serum CXCL-8 and classical tumor markers in oesophageal cancer (OC) patients / M. Łukaszewicz-Zajac, S. Pączek, P. Muszyński [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 191–199. – doi: 10.1007/s10238-019-00548-9.

11. Expression of CXCL8 and its relationship with prognosis in patients with non-small cell lung cancer / X. Ma, X. Zhu, M. Zou [et al.] // American Journal of Cancer Research. – 2024. – Vol. 14, № 6. – P. 2934–2945. – doi: 10.62347/LJDQ3897.
12. DACH1 antagonizes CXCL8 to repress tumorigenesis of lung adenocarcinoma and improve prognosis / Q. Liu, A. Li, S. Yu [et al.] // Journal of Hematology and Oncology. – 2018. – Vol. 11, № 1. – 53. – doi: 10.1186/s13045-018-0597-1.
13. Sepuru, K. M. Solution structure of CXCL5-a novel chemokine and adipokine implicated in inflammation and obesity / K. M. Sepuru, K. M. Poluri, K. Rajarathnam // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e93228. – doi: 10.1371/journal.pone.0093228.
14. CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF- κ B pathway in colorectal cancer / C. Chen, Z. Q. Xu, Y. P. Zong [et al.] // Cell Death and Disease. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 178. – doi: 10.1038/s41419-019-1431-6.
15. DACH1 inhibits lung adenocarcinoma invasion and tumor growth by repressing CXCL5 signaling / N. Han, X. Yuan, H. Wu [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 877–888. – doi: 10.18632/oncotarget.3463.
16. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small-cell lung cancer: Increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma / R. Pirinen, R. Tammi, M. Tammi [et al.] // International Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 95, № 1. – P. 12–17. – doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<12::aid-ijc1002>3.0.co;2-e.
17. Diagnostic value of circulating CXC chemokines in non-small cell lung cancer / A. Sparks, I. Jaunalksne, I. Spaka [et al.] // Anticancer Research. – 2015. – Vol. 35, № 12. – P. 6979–6983.
18. CXCL5 as a potential novel prognostic factor in early-stage non-small cell lung cancer: results of a study of expression levels of 23 genes / O. Kowalczyk, T. Burzykowski, W. Niklinska [et al.] // Tumour Biology. – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 4619–4628. – doi: 10.1007/s13277-014-1605-x.
19. Identification of CXCL5 expression as a predictive biomarker associated with response and prognosis of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer / J. Deng, X. Ma, Y. Ni [et al.] // Cancer Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1787–1795. – doi: 10.1002/cam4.4567.
20. Differential activation and regulation of CXCR1 and CXCR2 by CXCL8 monomer and dimer / M. Nassar, S. K. Raghuwanshi, D. J. Grant [et al.] // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183, № 5. – P. 3425–3432. – doi: 10.4049/jimmunol.0900305.
21. The expression and prognostic impact of CXC-chemokines in stage II and III colorectal cancer epithelial and stromal tissue / O. Oladipo, S. Conlon, A. O'Grady [et al.] // British journal of cancer. – 2011. – Vol. 104, № 3. – P. 480–487. – doi: 10.1038/sj.bjc.6606055.
22. Expression characteristic of CXCR1 in different breast tissues and the relevance between its expression and efficacy of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer / M. Xue, J. Liu, L. Su [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 30. – P. 48930–48937. – doi: 10.18632/oncotarget.16893.
23. Chu, H. C-X-C motif chemokine receptor type 2 correlates with higher disease stages and predicts worse prognosis, and its downregulation enhances chemotherapy sensitivity in triple-negative breast cancer / H. Chu, W. Li, H. Li // Translational Cancer Research. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 840–848. – doi: 10.21037/tcr.2019.12.38.
24. CXCR2 expression in tumor cells is a poor prognostic factor and promotes invasion and metastasis in lung adenocarcinoma / P. Saintigny, E. Massarelli, S. Lin [et al.] // Cancer research. – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 571–582. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0263.
25. Loss of β -arrestin-2 and activation of CXCR2 correlate with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer / L. Cong, Z. Y. Qiu, Y. Zhao [et al.] // Journal of cancer. – 2017. – Vol. 8, № 14. – P. 2785–2792. – doi: 10.7150/jca.19631.
26. Association of chemokine and chemokine receptor expression with the invasion and metastasis of lung carcinoma / Y. Lui, B. Wu, H. Geng [et al.] // Oncology Letters. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 1315–1322. – doi: 10.3892/ol.2015.3402.
27. Interleukin-8/CXCL8 is a growth factor for human lung cancer cells / Y. M. Zhu, S. Webster, D. Flower [et al.] // British Journal of Cancer. – 2004. – Vol. 91, № 11. – P. 1970–1976. – doi: 10.1038/sj.bjc.6602227.
28. Chemokine receptor expression in tumour islets and stroma in non-small cell lung cancer / C. M. Ohri, A. Shikotra, R. H. Green [et al.] // BMC Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 172. – doi: 10.1186/1471-2407-10-172.
29. Agassandian, M. C-reactive protein and lung diseases / M. Agassandian, G. V. Shurin Ma Y., M. R. Shurin // International Journal of Biochemistry and Cell Biology. – 2014. – Vol. 53. – P. 77–88. – doi: 10.1016/j.biocel.2014.05.016.
30. Role of C reactive protein in non-small cell lung cancer staging / J. A. Torrecilla, S. Scrimini, J. Sauleda [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 38, suppl. 55. – P. 2806. – doi: 10.1183/13993003/erj.38.Suppl_55.p2806.
31. Aref, H. CRP evaluation in non-small cell lung cancer / H. Aref, S. Refaat // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 717–772. – doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.02.003.
32. Tumor-infiltrating platelets promote the growth of lung adenocarcinoma / X. Li, M. Li, Z. Hu [et al.] // Translational Oncology. – 2024. – Vol. 39. – P. 101813. – doi: 10.1016/j.tranon.2023.101813.
33. The inflammatory burden index is a superior systemic inflammation biomarker for the prognosis of non-small cell lung cancer / H. Xie, G. Ruan, L. Wei [et al.] // Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle. – 2023. – Vol. 14, № 2. – P. 869–878. – doi: 10.1002/jcsm.13199.
34. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy / E. Cendrowicz, Z. Sas, E. Bremer, T. P. Rygiel // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 1946. – doi: 10.3390/cancers13081946.
35. Non-small cell lung cancer cells induce monocytes to increase expression of angiogenic activity / E. S. White, S. R. Strom, N. L. Wys, D. A. Arenberg // Journal of Immunology. – 2001. – Vol. 166, № 12. – P. 7549–7555. – doi: 10.4049/jimmunol.166.12.7549.
36. Zhou, J. Role of tumor associated neutrophils in lung cancer (Review) / J. Zhou, H. Liu, S. Jiang, W. Wang // Oncology Letters. – 2023. – Vol. 25, № 1. – P. 2. – doi: 10.3892/ol.2022.13588.
37. Schlesinger, M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis / M. Schlesinger // Journal of Hematology and Oncology. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 125. – doi: 10.1186/s13045-018-0669-2.
38. Lymphocyte percentage as a valuable predictor of prognosis in lung cancer / H. Huang, L. Li, W. Luo [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2022. – Vol. 26, № 7. – P. 1918–1931. – doi: 10.1111/jcmm.17214.
39. Elevations of monocyte and neutrophils, and higher levels of granulocyte colony-stimulating factor in peripheral blood in lung cancer patients / W. Yin, J. Lu, Y. Yao [et al.] // Thoracic Cancer. – 2021. – Vol. 12, № 20. – P. 2680–2690. – doi: 10.1111/1759-7714.14103.
40. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer / D. Yu, B. Liu, L. Zhang, K. Du // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 1351–1354. – doi: 10.3892/etm.2013.1003.
41. Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients / Y. Ji, L. Sheng, X. Du [et al.] // Platelets. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 138–142. – doi: 10.3109/09537104.2014.888547.
42. Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer / M. Alifano, P. E. Falcoz, V. Seegers [et al.] // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – Vol. 142, № 5. – P. 1161–1167. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.021.
43. Miao, S. The Multifaceted Role of Neutrophils in NSCLC in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors / S. Miao, B. L. Rod-

- riguez, D. L. Gibbons // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 14. – P. 2507. – doi: 10.3390/cancers16142507.
44. *Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer* / D. J. Pinato, R. J. Shiner, M. J. Seckl [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 110, № 8. – P. 1930–1935. – doi: 10.1038/bjc.2014.145.
45. *Masoud, G. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy* / G. Masoud, L. Wei // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2015. – Vol. 5, № 5. – P. 378–389. – doi: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
46. *Heider, K. H. CD44v6: a target for antibody-based cancer therapy* / K. H. Heider // *Cancer Immunology and Immunotherapy*. – 2004. – Vol. 53, № 7. – P. 567–579. – doi: 10.1007/s00262-003-0494-4.
47. *Expression of CD44 abnormal transcripts in human gastric carcinomas* / H. Yokozaki, R. Ito, H. Nakayama [et al.] // *Cancer Letters*. – 1994. – Vol. 83, № 1-2. – P. 229–234. – doi: 10.1016/0304-3835(94)90324-7.
48. *The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications* / C. Chen, S. Zhao, A. Karnad, J. W. Freeman // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 64. – doi: 10.1186/s13045-018-0605-5.
49. *CD44v/CD44s expression patterns are associated with the survival of pancreatic carcinoma patients* / Z. Li, K. Chen, P. Jiang [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 79. – doi: 10.1186/1746-1596-9-79.
50. *CD44v6 acts as a directional responding factor in the process of transcoelomic metastasis from gastric carcinoma to Krukenberg tumor* / Z. Zhou, C. Li, Z. Wang [et al.] // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2023. – Vol. 23, № 7. – P. 583–588. – doi: 10.1080/14737159.2023.2223981.
51. *The expression of the CD44 variant exon 6 is associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer* / T. Miyoshi, K. Kondo, N. Hino [et al.] // *Clinical cancer research*. – 1997. – Vol. 8. – P. 1289–1297.
52. *Expression of CD44s and CD44v6 in lung cancer and their correlation with prognostic factors* / A. M. Afify, S. Tate, B. Durbin-Johnson [et al.] // *International Journal of Biological Markers*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 50–57. – doi: 10.5301/jbm.2011.6291.
53. *Dynamics of Serum Tumor Markers Can Serve as a Prognostic Biomarker for Chinese Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors* / Z. Zhang, F. Yuan, R. Chen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1173. – doi: 10.3389/fimmu.2020.01173.
54. *Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Patients with Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy* / T. Tokito, K. Azuma, K. Yamada [et al.] // *In Vivo*. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 889–895. – doi: 10.21873/in vivo.11555.
55. *Postoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma* / Y. He, Y. Cui, D. Chang, T. Wang // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 84, № 2. – P. 73115–73122. – doi: 10.18632/oncotarget.17611.
56. *The Evaluation of Serum Biomarkers for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Diagnosis* / R. Fang, Y. Zhu, V. S. Khadka [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1710. – doi: 10.3389/fphys.2018.01710.
57. *Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results?* / M. Plebani, D. Basso, F. Navaglia [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1995. – Vol. 72, № 1. – P. 170–173. – doi: 10.1038/bjc.1995.296.
58. *Wang, W. What's the difference between lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma? Evidence from a retrospective analysis in a cohort of Chinese patients* / W. Wang, H. Liu, G. Li // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 947443. – doi: 10.3389/fendo.2022.947443.
59. *Kumar, S., Logistic regression in cancer research: A narrative review of the concept, analysis, and interpretation* / S. Kumar, V. Gota // *Cancer Research, Statistics and Treatment*. – 2023. – Vol. 6, № 4. – P. 573–578. – doi: 10.4103/crst.crst_293_23.
60. *Early Lung Cancer Prediction using Correlation and Regression* / K. Sivanagireddy, S. Yerram, S. S. N. Kowsalya [et al.] // *International Conference on Computer, Power and Communications (ICCCPC)*. – 2022. – P. 24–28. – doi:10.1109/ICCCPC55978.2022.10072059.

Поступила 06.01.2026 г.