DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2026.4.46

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]. Опухолеассоцированное воспаление (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 CXC-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 работе 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 CXC-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 фостатидилинозитол-3-киназы (PЗIK). Образующийся под влиянием этого фермента фосфатидилинозитол-4,5,6-трифосфат активирует белок AKT (протеинкиназа B). Фермент AKT, 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]. PЗIK-опосредованная активация транскрипционного фактора SnaI играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе, необходимом для процесса малигнизации [11]. Отмечено, что помимо PЗIK, хемокин CXCL5 регулирует активность митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), 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 бóльшей 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 безрецидивной 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 присутствует 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-ТМС рецепторы, ассоциированные с G-белком, с молекулярной массой 40 кДа [6]. Как и в любом 7-ТМС рецепторе, в структуре CXCR1 и CXCR2 присутствуют трансмембранные сегменты, по три внутри- и три внеклеточных петли, а также внеклеточный N-концевой и цитозольный С-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 CXC-хемокинам [6].

Связываясь с CXCR1 и CXCR2, хемокины активируют классические сигнальные пути, характерные для 7-ТМС 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 секретируемые 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 выполнялось 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 предсказывания (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. Продемонстрирована 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 (IPI). Показатель SII учитывает уровень тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и хорошо зарекомендовал себя в определении стратегии лечения НМРЛ [34]. Расчет IPI 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 связь высокого уровня SII с безрецидивной выживаемостью наблюдается чаще у пациентов с ПРЛ, чем с АК [37]. Имеются сведения, что высокое значение IPI было связано 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 IPI в раздельных 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 вариабельным 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].

Неизмененные эпителиальные клетки экспрессируют главным образом стандартную изоформу CD44. В опухолевой ткани можно встретить его вариантные изоформы в больших количествах [47]. Высокий уровень экспрессии CD44v отмечается в метастатических очагах по сравнению с первичной опухолью, что, по всей вероятности, указывает на существенную роль именно вариантных 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 вариантные 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 CA-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 вышеназванных 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 перифокального (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. Kilvær [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-Zając, 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-Giacoia, 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-Zając, 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-κB 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. Kowalczuk, 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-1α 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 [at 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/invivo.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 (ICCPC). – 2022. – P. 24–28. – doi:10.1109/ICCPC55978.2022.10072059.

Поступила 06.01.2026 г.