

Для цитирования: Панкова О.В., Перельмутер В.М., Письменный Д.С., Федоров А.А., Лоос Д.М., Родионов Е.О., Завьялова М.В., Миллер С.В. Сравнительный анализ морфологических изменений слизистой мелких и крупных бронхов при немелкоклеточном раке легкого. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-64-71

For citation: Pankova O.V., Perelmutter V.M., Pismenny D.S., Fedorov A.A., Loos D.M., Rodionov E.O., Zavvyalova M.V., Miller S.V. Comparative analysis of morphological changes in the mucosa of the small and large bronchi in non-small cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-64-71

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ БРОНХОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер¹, Д.С. Письменный^{1,2}, А.А. Федоров¹,
Д.М. Лоос^{1,2}, Е.О. Родионов¹, М.В. Завьялова^{1,2}, С.В. Миллер¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Немелкоклеточный рак легкого занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение качества хирургических и терапевтических методов лечения. Поиск маркеров, позволяющих прогнозировать риск прогрессирования опухоли, остается актуальным. Изучение морфологии эпителия в бронхах разного калибра имеет большой потенциал для решения данной проблемы. **Цель исследования** – сравнительное изучение особенностей и частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. **Материал и методы.** Морфологический материал был взят от 151 пациента, прооперированного в НИИ онкологии ТНИМЦ РАН с диагнозом немелкоклеточный рак легкого T1–4N0–3M0 стадии. Определяли различные варианты морфологических изменений бронхиального эпителия. **Результаты.** При исследовании частоты различных вариантов морфологических изменений бронхов мелкого калибра обнаружено, что базальноклеточная гиперплазия встречалась в 90,8 %, диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия – в 33,8 %, очаговая базальноклеточная гиперплазия – в 38,4 % случаев. Несколько реже наблюдалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией – 18,5 % случаев. При исследовании частоты встречаемости аналогичных изменений в бронхах крупного калибра получены сопоставимые результаты. Наиболее частым изменением эпителия была базальноклеточная гиперплазия – 93,4 %. Из них диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия выявлялась в 33,8 %. В 38,4 % диагностировалась очаговая базальноклеточная гиперплазия. Сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией выявлено в 19,8 %. Сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией и дисплазией отмечено в 1,3 % по сравнению с эпителием в мелких бронхах. **Заключение.** Полученные результаты частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного калибра представляют теоретический интерес для дальнейших исследований по выявлению групп высокого риска прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия, мелкие бронхи, крупные бронхи.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MUCOSA OF THE SMALL AND LARGE BRONCHI IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

O.V. Pankova¹, V.M. Perelmuter¹, D.S. Pismenny^{1,2}, A.A. Fedorov¹, D.M. Loos^{1,2},
E.O. Rodionov¹, M.V. Zavyalova^{1,2}, S.V. Miller¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Despite advances in surgical and therapy techniques, non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common cancers and the leading cause of cancer-related death. Therefore, it is increasingly important to search for markers that predict the risk of tumor progression. The study of the morphology of the epithelium of the bronchi of different calibers has great potential for solving this problem. **The aim of the study** was to comparatively evaluate the characteristics and frequency of occurrence of various combinations of morphological changes in the epithelium of the bronchi of large and small calibers in patients with lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma. **Material and Methods.** Lung samples were collected from 151 NSCLC patients (stage T1–4N0–3M0), who underwent surgery at the Cancer Research Institute, TNRM. Various morphological changes in the bronchial epithelium were analyzed. **Results.** The study of the frequency of occurrence of various morphological changes in small-caliber bronchi showed that basal cell hyperplasia occurred in 90.8 % of cases. Diffuse isolated basal cell hyperplasia was observed in 33.8 % of cases. Focal basal cell hyperplasia was diagnosed in 38.4 % of cases. A combination of basal cell hyperplasia with squamous metaplasia was observed in 18.5 % of cases. The study of the frequency of occurrence in large-caliber bronchi demonstrated that basal cell hyperplasia was the most common morphological variant (93.4 %, including diffuse isolated basal cell hyperplasia in 33.8 % and focal basal cell hyperplasia in 38.4 %). The combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia was found in 19.8 %. The combination of basal cell hyperplasia with squamous metaplasia and dysplasia was found in 1.3 % compared to the epithelium of small-caliber bronchi. **Conclusion.** The obtained results on the frequency of occurrence of morphological changes in large-caliber bronchi are of theoretical interest for further research to identify groups at high risk of progression of non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, basal cell hyperplasia, squamous metaplasia, dysplasia, small bronchi, large bronchi.

Введение

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. Несмотря на совершенствование хирургических и терапевтических методов лечения, исследования в области молекулярной диагностики, 5-летняя выживаемость больных РЛ составляет 10–20 % [3]. Высокая смертность связана с прогрессированием опухолевого процесса, а эффективное лечение данной патологии по-прежнему остается нерешенной проблемой [4]. В связи с этим, с одной стороны, актуальным остается поиск объективных маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов и гематогенных метастазов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [5, 6], с другой – понимание молекулярно-биологических изменений в опухоли, поиск их ассоциаций с эффективностью лечения.

Наиболее важными факторами, связанными с прогрессированием НМРЛ и прогнозом выживае-

мости, являются стадия, гистологическая структура, степень дифференцировки и биологическая агрессивность опухоли [7–9]. Однако данные факторы не всегда оказываются эффективными в предсказании течения опухолевого процесса. Проведенное ранее исследование показало, что разные варианты сочетания морфологических изменений эпителия мелких бронхов, отдаленных от очагов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого, ассоциированы с прогнозом. Сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии сопряжено с риском развития рецидивов НМРЛ независимо от гистологического типа опухоли и проведения неоадьювантной химиотерапии [10]. Базальноклеточная гиперплазия в мелких бронхах, не сочетающаяся ни с какими другими морфологическими изменениями, сопряжена с развитием гематогенных метастазов [11]. Оценка эффективности предоперационной терапии НМРЛ в зависимости от принадлежности

пациентов к разным группам риска развития гематогенных метастазов показала, что эффект предоперационной и/или интраоперационной лучевой терапии зависел не только от ее варианта, но и от принадлежности больных РЛ к группам низкого и высокого риска гематогенного метастазирования. Общая и безметастатическая выживаемость была ниже в группе высокого риска в тех случаях, когда в бронхах мелкого калибра выявлялась базальноклеточная гиперплазия, не сочетающаяся с другими изменениями бронхиального эпителия [12]. Разделение пациентов на группы риска в зависимости от разных вариантов сочетания морфологических изменений в бронхах мелкого калибра, расположенных в отдалении от опухоли, с назначением персонализированного лечения позволило бы избежать неоправданного назначения химиотерапии, повысить эффективность комбинированного лечения и, соответственно, показатели выживаемости. Ограничение этого метода прогнозирования связано с тем, что объектом исследования являлся операционный материал. Поскольку на этапах предоперационного обследования при бронхоскопии возможна биопсия только из относительно крупных бронхов, экстраполяция результатов, полученных при исследовании мелких бронхов, требует дополнительного изучения.

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей и частоты встречаемости разных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого.

Материал и методы

В исследование включен 151 пациент. Все больные прооперированы по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) T1–4N0–3M0 стадии. Из них у 58 (38,4 %) человек морфологически верифицирован плоскоклеточный рак, у 93 (61,6 %) – аденокарцинома легкого. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 8,2$ года (41–76 лет).

Для изучения характера морфологических изменений эпителия бронхов крупного и мелкого калибра при НМРЛ исследовались фрагменты ткани удаленного легкого с бронхами. Фрагменты ткани с крупными/средними (долевые, сегментарные, субсегментарные; $d=3–15$ мм) бронхами были взяты на расстоянии $\sim 0,5–1$ см от границы резекции, а с мелкими ($d=2–0,5$ мм) – на расстоянии 3–5 см от опухоли. В стенке крупных бронхов всегда присутствовали хрящевая ткань и железы.

Образцы ткани помещались в 10 % рН-нейтральный формалин. Продолжительность фиксации составляла 18–24 ч. Далее материал проводился по стандартной методике, с заливкой в парафин. С парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Микропрепараты окрашивали растворами гематоксилина и эозина,

приготовленными по общепринятым протоколам. Морфологическое исследование было проведено с помощью светового микроскопа «Axio Scope. A1» фирмы «Karl Zeiss», Германия.

Микроскопическая оценка базальноклеточной гиперплазии (БКГ) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) проводилась по общепринятым критериям [13, 14]. Оценку дисплазии (Д) бронхиального эпителия различной степени выраженности осуществляли согласно «Гистологической классификации опухолей легких» ВОЗ 2021 [15]. Морфологический диагноз плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого также устанавливали согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» ВОЗ 2021 [15].

Данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения STATISTICA 12 (StatSoft, ОК, США). При характеристике возраста показатель вариативности представляет среднее квадратичное отклонение. При оценке различий между группами по частоте встречаемости признака использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (в случаях, когда ожидаемые частоты были менее 6). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам микроскопического исследования гистологического материала в мелких бронхах выявлялись разные варианты изменений – гиперплазия бокаловидных клеток, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, а также дисплазия I–III степени. Перечисленные варианты морфологических изменений эпителия встречались в различных сочетаниях в пределах одного исследованного фрагмента ткани (табл. 1). Все варианты сочетаний бронхиального эпителия развивались на фоне морфологически подтвержденного хронического воспаления. В условиях отсутствия признаков хронического воспаления в бронхах мелкого калибра неизмененный бронхиальный эпителий (БКГ-ПМ-Д-) выявлен в 10 (6,6 %) случаях. Наиболее часто встречаемым реактивным изменением эпителия бронхов мелкого калибра при НМРЛ была базальноклеточная гиперплазия, которая выявлена в 137 (90,7 %) случаях. Как самостоятельный процесс диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия (БКГд+ПМ-Д-) отмечена в 51 (33,8 %) случае. В 58 (38,4 %) случаях диагностирована очаговая базальноклеточная гиперплазия (БКГоч+ПМ-Д-). Несколько реже наблюдалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-) – 28 (18,5 %) случаев ($p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,003$). Плоскоклеточная метаплазия в бронхах мелкого калибра была обнаружена в 4 (2,7 %) случаях, причем отмечалась она в сочетании с дисплазией II–III степени (БКГ-ПМ+Д+) (табл. 1). Следует подчеркнуть, что диффузную изолированную ПМ

Таблица 1/Table 1

**Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия бронхов
мелкого калибра при немелкоклеточном раке легкого**

**The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of
small caliber in non-small cell lung cancer**

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	Различия между группами/ Differences between groups
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	6,6 % (10/151)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} = 0,002$; $p_{1-6} = 0,1$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	38,4 % (58/151)	$p_{2-3} = 0,4$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-6} < 0,001$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	33,8 % (51/151)	$p_{3-4} = 0,003$; $p_{3-6} < 0,001$
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	18,5 % (28/151)	$p_{4-6} < 0,001$
5. БКГ+ПМ+Д+/ BCH+SCM+D+	0	
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	2,7 % (4/151)	

Примечания: БКГоч – очаговая базальноклеточная гиперплазия; БКГд – диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия; таблица составлена авторами.

Notes: BCHf – Focal basal cell hyperplasia; BCHd – Diffuse basal cell hyperplasia; created by the authors.

(не сочетается ни с какими другими морфологическими изменениями) мы не наблюдали. Также не выявлено диффузной изолированной дисплазии (не сочетающейся с БКГ или ПМ).

В бронхах крупного калибра, как и в мелких, наиболее часто встречаемым изменением эпителия была базальноклеточная гиперплазия – 141 (93,4 %) случай. Из них с одинаковой частотой встречались очаговая (БКГоч+ПМ-Д-) и диффузная изолированная (БКГд+ПМ-Д-) базальноклеточная гиперплазия – 51 (33,8 %) и 58 (38,4 %) наблюдений соответственно (табл. 2). Несколько реже обнаруживалось сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-) – 30 (19,8 %) случаев. Следует отметить, что в крупных бронхах отмечен еще один вариант сочетаний реактивных изменений эпителия, который мы не наблюдали в бронхах мелкого калибра – сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией и дисплазией эпителия II–III степени (БКГ+ПМ+Д+), которое встретилось в 2 (1,3 %) случаях. Диффузной изолированной плоскоклеточной метаплазией и дисплазией в нашем исследовании не обнаружено. Как и в бронхах мелкого калибра, эти процессы были выявлены только в сочетании друг с другом (БКГ-ПМ+Д+) – 5 (3,3 %) случаев (табл. 2).

Сопоставление вариантов морфологических изменений эпителия в бронхах мелкого и крупного калибра показало, что в большинстве случаев – у

136 (90,1 %) пациентов – процессы были идентичны (табл. 3). В 15 (9,9 %) случаях морфологические изменения в бронхах не совпадали. Анализ каждого случая несовпадения морфологических изменений бронхиального эпителия у пациентов в мелких и крупных бронхах показал следующее. У 5/15 (33,3 %) больных, у которых при морфологическом исследовании в мелких бронхах наблюдался «нормальный» эпителий, в бронхах крупного калибра диагностирована очаговая базальноклеточная гиперплазия (БКГоч+ПМ-Д-). В 7/15 (46,7 %) случаях очаговой базальноклеточной гиперплазии (БКГоч+ПМ-Д-), выявленной в бронхах мелкого калибра, в крупных отмечалась диффузная изолированная БКГ (БКГд+ПМ-Д-). У 2/15 (13,3 %) пациентов, в бронхах мелкого калибра которых обнаружено сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-), в крупных бронхах на этом фоне выявлена еще и очаговая дисплазия (БКГ+ПМ+Д+). В 1/15 (6,7 %) случае с морфологическим процессом в мелких бронхах (БКГ+ПМ+Д-) в слизистой оболочке крупных бронхов отмечалось сочетание плоскоклеточной метаплазии и дисплазии (БКГ-ПМ+Д+).

Обсуждение

Степень воздействия патогенных факторов на слизистую бронхов крупного и мелкого калибра различна. Это обусловлено более развитой си-

Таблица 2/Table 2

Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия бронхов крупного калибра при немелкоклеточном раке легкого
The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of large caliber in non-small cell lung cancer

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/ Frequency of occurrence	Различия между группами/ Differences between groups
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	3,3 % (5/151)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1-5}=0,24$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	33,8 % (51/151)	$p_{2-3}=0,4$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{2-6}<0,001$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	38,4 % (58/151)	$p_{3-4}<0,001$; $p_{3-5}<0,001$; $p_{3-6}<0,001$
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	19,8 % (30/151)	$p_{4-5}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$
5. БКГ+ПМ+Д+/ BCH+SCM+D+	1,3 % (2/151)	$p_{5-6}=0,24$
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	3,3 % (5/151)	

Примечания: БКГоч – очаговая базальноклеточная гиперплазия; БКГд – диффузная изолированная базальноклеточная гиперплазия; таблица составлена авторами.
Notes: BCHf – Focal basal cell hyperplasia, BCHd – Diffuse basal cell hyperplasia; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Частота встречаемости различных вариантов морфологических изменений эпителия в бронхах мелкого и крупного калибра при немелкоклеточном раке легкого
The frequency of occurrence of the variants of morphological changes in the epithelium of the bronchi of small and large caliber in non-small cell lung cancer

Варианты морфологических изменений бронхиального эпителия/ Variants of morphological changes in the bronchial epithelium	Частота встречаемости/Frequency of occurrence		Различия между группами/ Differences between groups
	Бронхи мелкого калибра/ Small bronchus	Бронх крупного калибра/ Large bronchus	
1. БКГ-ПМ-Д-/ BCH-SCM-D-	6,6 % (10/151)	3,3 % (5/151)	$p=0,18$
2. БКГоч+ПМ-Д-/ BCHf+SCM-D-	38,4 % (58/151)	33,8 % (51/151)	$p=0,40$
3. БКГд+ПМ-Д-/ BCHd+SCM-D-	33,8 % (51/151)	38,4 % (58/151)	$p=0,40$;
4. БКГ+ПМ+Д-/ BCH+SCM+D-	18,5 % (28/151)	19,8 % (30/151)	$p=0,77$
5. БКГ+ПМ+Д+ / BCH+SCM+D+	0	1,3 % (2/151)	$p=0,16$
6. БКГ-ПМ+Д+/ BCH-SCM+D+	2,7 % (4/151)	3,3 % (5/151)	$p=0,76$

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

стемой элиминации пылевых частиц и патогенов в крупных бронхах, благодаря более развитому мукоцилиарному аппарату. Несмотря на это, полученные результаты свидетельствуют о высокой степени тождественности вариантов морфологических изменений эпителия и их сочетаний в слизистой мелких и крупных бронхов. Вероятно, тождественность различных вариантов изменений в крупных и мелких бронхах связана с низким порогом чувствительности эпителия мелких бронхов, из-за чего даже слабых воздействий патогенных факторов оказывается достаточно для того, чтобы вызвать приспособительные и/или патологические изменения. Хотя следует отметить, что в ряде случаев морфологические изменения в бронхах крупного калибра имели более выраженный характер по сравнению с бронхами мелкого калибра. Открывается возможность прогнозирования течения НМРЛ по исследованию биопсий слизистой

крупных бронхов, взятых при бронхоскопии. Поскольку почти в 10 % случаев частичные различия морфологических изменений в крупных и мелких бронхах имеются, предстоит изучить, как это отразится на точности прогнозирования.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что характер морфологических изменений респираторного эпителия в бронхах крупного и мелкого калибра, смежных с первичной опухолью, очень близок, однако имеются различия. Представляет теоретический интерес наличие некоторых сочетаний морфологических изменений в крупных бронхах по сравнению с мелкими. Дальнейшее изучение особенностей морфологических изменений бронхов крупного калибра имеет значение для прогнозирования риска прогрессирования немелкоклеточного рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson N.M., Simon M.C. BACH1 Orchestrates Lung Cancer Metastasis. *Cell*. 2019; 178(2): 265–7. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.020. Erratum in: *Cell*. 2019; 179(3): 800.
2. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Щербаков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабишвили Э.Н. Рак легкого (C33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2021; 67(3): 361–7. [Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Shcherbakov A.M., Levchenko E.V., Barchuk A.A., Krotov N.F., Merabishvili E.N. Lung cancer (C33, 34). Morbidity, mortality, accuracy of registration, localization and histological structure (population study). *Problems in Oncology*. 2021; 67(3): 361–7. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367.
3. Chhikara B.S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*. 2023; 10(1).
4. Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553(7689): 446–54. doi: 10.1038/nature25183.
5. Gold K.A., Kim E.S., Liu D.D., Yuan P., Behrens C., Solis L.M., Kadara H., Rice D.C., Wistuba I.I., Swisher S.G., Hofstetter W.L., Lee J.J., Hong W.K. Prediction of survival in resected non-small cell lung cancer using a protein expression-based risk model: implications for personalized chemoprevention and therapy. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(7): 1946–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1959.
6. Cheng H., Zhang Z., Rodriguez-Barrueco R., Borczuk A., Liu H., Yu J., Silva J.M., Cheng S.K., Perez-Soler R., Halmos B. Functional genomics screen identifies YAP1 as a key determinant to enhance treatment sensitivity in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7(20): 28976–88. doi: 10.18632/oncotarget.6721.
7. Demicheli R., Fornili M., Ambrogi F., Higgins K., Boyd J.A., Biganzoli E., Kelsey C.R. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(4): 723–30. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824a9022.
8. Fan C., Gao S., Hui Z., Liang J., Lv J., Wang X., He J., Wang L. Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 286. doi: 10.1186/1748-717X-8-286.
9. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolejack V.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
10. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmutter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol*. 2016; 37(3): 3599–607. doi: 10.1007/s13277-015-4196-2.
11. Pankova O.V., Tashireva L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Pismenny D.S., Gerashchenko T.S., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Perelmutter V.M. Premalignant Changes in the Bronchial Epithelium Are Prognostic Factors of Distant Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.771802.
12. Панкова О.В., Таширева Л.А., Родионов Е.О., Миллер С.В., Геращенко Т.С., Письменный Д.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Перельмутер В.М. Эффективность предоперационной терапии в группах с высоким и низким риском гематогенного метастазирования при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(6): 25–37. [Pankova O.V., Tashireva L.A., Rodionov E.O., Miller S.V., Gerashchenko T.S., Pismenny D.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmutter V.M. Efficacy of preoperative therapy in patients with high and low risk of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(6): 25–37. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-25-37.
13. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory Research*. 2002; 3(1): 20. doi: 10.1186/tr170.
14. Kerr K.M., Popper H.H. The differential diagnosis of pulmonary pre-invasive lesions. *Pathology of the Lung*. 2007; 39: 37–62.
15. WHO Classification of Tumours. Thoracic tumours. 2021; 5th ed. Vol. 5. 564 p.

Поступила/Received 27.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 16.10.2023

Принята к публикации/Accepted 29.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панкова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3355-7118. Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Федоров Антон Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1315-8100. Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Лоос Дмитрий Максимович, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9355-4470. Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Родионов Евгений Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7650-2129. Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий торакальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

ВКЛАД АВТОРОВ

Панкова Ольга Владимировна: разработка концепции и дизайна научной работы, обработка результатов исследования, составление черновика рукописи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции публикации, утверждение окончательного варианта статьи.

Письменный Дмитрий Сергеевич: подбор и анализ литературных источников, обзор литературы.

Федоров Антон Андреевич: подбор и анализ литературных источников.

Лоос Дмитрий Максимович: сбор материала исследования, обработка результатов исследования.

Родионов Евгений Олегович: сбор материала исследования.

Завьялова Марина Викторовна: разработка концепции и дизайна научной работы, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Сергей Викторович: сбор материала исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 5600 от 23.10.2017.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Pankova, DSc, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8216-2012. Author ID (Scopus): 6603043604. ORCID: 0000-0002-5510-1808.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Anton A. Fedorov, Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-8911-2020. Author ID (Scopus): 57211136209. ORCID: 0000-0002-5121-2535.

Dmitry M. Loos, Pathologist, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224221490. ORCID: 0000-0002-4098-6076.

Evgeny O. Rodionov, MD, PhD, Senior Researcher, Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-7280-2017. Author ID (Scopus): 57189622130. ORCID: 0000-0003-4980-8986.

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of Thoracic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga V. Pankova: study concept and design, analysis of results, drafting of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: publication planning, approvement of the final version of the manuscript.

Dmitry S. Pismenny: data collection and analysis, literature review.

Anton A. Fedorov: data collection and analysis.

Dmitry M. Loos: data collection, analysis of of research results.

Evgeny O. Rodionov: data collection.

Marina V. Zavyalova: study concept and design, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Miller: data collection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Perelmuter V.M. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. 5600 dated October 23, 2017.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.