

Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

С. И. Кутукова^{1,2}, Н. П. Беляк^{1,3}, Ю. В. Ивасьева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Воспалительный процесс является неотъемлемой частью формирования и развития злокачественного новообразования, в том числе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования. Выявление прогностической роли факторов системного воспаления в периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также относительных показателей – нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ), тромбоцито-лимфоцитарного (ТЛИ) и лимфоцито-моноцитарного индексов (ЛМИ) с оценкой их влияния на показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включено 165 больных, которым впервые верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Всем пациентам на этапе исходной оценки производился подсчет показателей периферической крови – лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов, а также расчет относительных индексов – НЛИ, ТЛИ и ЛМИ как отношения абсолютных значений показателей.

Результаты. Проведенный однофакторный анализ выявил, что негативное влияние на ОВ оказывают: относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (OR = 0,66; $p = 0,0280$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,65; $p = 0,0025$), относительное число моноцитов $> 9,1\%$ (OR = 0,67; $p = 0,0313$), НЛИ $> 2,30$ (OR = 0,63; $p = 0,0130$) и ЛМИ $\leq 3,47$ (OR = 0,64; $p = 0,0157$). На показатель ВБП при однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,58; $p = 0,0492$), абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,62; $p = 0,0386$), относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (OR = 0,53; $p = 0,0028$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,55; $p = 0,0097$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$ (OR = 0,52; $p = 0,0006$), абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,55; $p = 0,0244$), относительное число моноцитов $> 6,96\%$ (OR = 0,58; $p = 0,0087$), НЛИ $> 1,74$ (OR = 0,52; $p = 0,0006$), ТЛИ $> 111,39$ (OR = 0,63; $p = 0,0196$) и ЛМИ $\leq 3,71$ (OR = 0,55; $p = 0,0019$). Значимое негативное влияние по результатам многофакторного анализа на ВБП оказывали относительное число моноцитов $> 6,96\%$ и абсолютное число эозинофилов в периферической крови $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение. Проведенный анализ позволяет рассматривать факторы системного воспаления, регистрируемые в периферической крови, а также относительные индексы, характеризующие уровень эндогенной интоксикации, достоверными дополнительными факторами прогноза течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, факторы системного воспаления, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцито-лимфоцитарный индекс, лимфоцито-моноцитарный индекс, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания. Рег. № НИОКТР АААА-А18-118122590034-0.

Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma

S. I. Kutukova^{1,2}, N. P. Belyak^{1,3}, Y. V. Ivaskova^{1,2}

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. The inflammatory is an integral part of the formation and development of malignant neoplasms, including oral cavity squamous cell carcinoma (OSCC).

The aim. Identification of the prognostic role of the factors of systemic inflammation in the peripheral blood of patients with OSCC, as well as the relative indicators: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), with an assessment of their effect on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A prospective study was included 165 patients with OSCC. At the initial assessment, all patients underwent counting of peripheral blood parameters: leukocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils, platelets, as well as calculation of NLR, PLR and LMR.

Results. Due to univariate analysis a negative effect on OS is exerted by: the relative number of neutrophils $> 61,18\%$ (HR = 0,66; $p = 0,0280$), the absolute number of lymphocytes $\leq 2,12 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0,65; $p = 0,0025$), relative number of monocytes $> 9,1\%$ (HR = 0,67; $p = 0,0313$), NLR $> 2,30$ (HR = 0,63; $p = 0,0130$) and LMR $\leq 3,47$ (HR = 0,64; $p = 0,0157$). The PFS in univariate analysis was significantly negatively influenced by: the level of peripheral blood leukocytes $\leq 5,23 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0,58; $p = 0,0492$), the absolute number of neutrophils $> 2,86 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0,62; $p = 0,0386$), the relative number of neutrophils $> 61,18\%$ (HR = 0,53; $p = 0,0028$), the absolute number of lymphocytes $\leq 2,88 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0,55; $p = 0,0097$), relative lymphocyte number 29.71% (HR = 0,52; $p = 0,0006$), absolute number of eosinophils $\leq 0,09 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0,55; $p = 0,0244$), relative number of monocytes $> 6,96\%$ (HR = 0,58; $p = 0,0087$), NLR $> 1,74$ (HR = 0,52; $p = 0,0006$), PLR $> 111,39$ (HR = 0,63; $p = 0,0196$) and LMR $\leq 3,71$ (HR = 0,55; $p = 0,0019$). According to the results of multivariate analysis, a significant negative effect on PFS was exerted by the relative number of monocytes $> 6,96\%$, and the absolute number of eosinophils in the peripheral blood $\leq 0,09 \times 10^9/\text{L}$.

Conclusion. The analysis allows us to consider the factors of systemic inflammation recorded in the peripheral blood, as well as the NLR, PLR and LMR can serve as reliable additional factors in predicting the course of OSCC.

KEY WORDS: oral cavity squamous cell carcinoma, systemic inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, overall survival, progression-free survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The work was carried out within the framework of a state assignment. Reg. R&D No. АААА-А18-118122590034-0.

Злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта занимают значимое место в структуре заболеваемости как в мире, так и России. А результаты анализа структуры заболеваемости в России, ежегодно проводимого МНИОИ имени П. А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) достоверно показывают, что смертность от злокачественных новообразований органов головы и шеи (в том числе и слизистой оболочки полости рта), по данным 2018 года, составляет практически 50 % всех впервые выявленных случаев заболевания [1].

В настоящее время крайне активно изучаются различные этиологические факторы, сопровождающие развитие рака слизистой оболочки полости рта, а также оценивается их прогностическая и предиктивная ценность [2, 3]. Однако, к сожалению, до сих пор не выявлено преобладающего фактора прогноза, оценивая который, можно однозначно судить о тенденциях развития заболевания и эффективности применяемых лечебных подходов.

Современной науке достоверно известно, что существует причинно-следственная связь между воспалением, врожденным иммунитетом, а также развитием и течением злокачественных новообразований. Воспалительный процесс, сопровождающий злокачественную опухоль, влияет на многие ее характеристики: потенцирует или, напротив, блокирует прогрессирование, ангиогенез и метастазирование, а также подавляет противоопухолевый иммунитет и значительно влияет на ответ опухоли на лекарственную и лучевую терапии [4, 5]. Воспалительный пул клеток развивающегося новообразования включает разнообразную популяцию лейкоцитов, например нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы и тучные клетки, а также лимфоциты. В последние десятилетия растет интерес к клинической интерпретации взаимодействий факторов, связанных с воспалением, в различных солидных опухолях. Было доказано, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови является независимым прогностическим фактором для выживаемости при различных солидных опухолях, включая рак пищевода, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка и почечно-клеточный рак [6, 7, 8, 9, 10]. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам, основанное на циркулирующих в периферической крови тромбоцитах и лимфоцитах, также оказалось прогностическим фактором при различных солидных опухолях [10, 11].

Недавно было выявлено, что соотношение лимфоцитов и моноцитов также может являться прогностическим фактором при некоторых гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях, таких как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [12], саркомы мягких тканей [13], рак желудка [9, 10, 14] и рак толстой кишки [15]. Однако доступные исследования, касающиеся изучения прогностического значения показателей периферической крови с расчетом относительных индексов, малочисленны, особенно в отношении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а результаты этих исследований неоднозначны.

Основной целью нашего исследования было выявление прогностической роли факторов системного воспаления, определяемых в периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также определение прогностической ценности относительных показателей: нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцито-лимфоцитарного и лимфоцито-моноцитарного индексов с оценкой их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено проспективное исследование, объектом которого стали 165 больных с впервые верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта». Все больные впервые обратились в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2019 год для проведения диагностических и лечебных процедур. Общий период наблюдения составил 104 месяца, срез данных о выживаемости пациентов произведен 17.07.2019.

Критерии включения больных в исследование

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия для участия в исследовании.
2. Возраст, превышающий 18 лет.
3. Гистологическое подтверждение диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».

Критерии невключения больных в исследование

1. Наличие воспалительного процесса любой этиологии в течение 14 дней до даты включения в исследование.
2. Прием любых противовоспалительных (в том числе антибактериальных) препаратов в течение 14 дней до даты включения в исследование.
3. Зарегистрированные отдаленные метастазы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта или наличие второй злокачественной опухоли.

Общая характеристика больных

Исследуемую группу пациентов составили 55 (33,3 %) женщин и 110 (66,7 %) мужчин, средний возраст пациентов составил $59,1 \pm 0,9$ года (95 % ДИ: 57,3–60,9).

У 58 (35,2 %) больных локализация первичного опухолевого очага была в области передней и средней трети языка, у 42 (25,5 %) – слизистой оболочки дна полости рта. Слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти и крыло-челюстной складки первично была поражена у 14 (8,5 %) больных соответственно, задней трети и корня языка – у 10 (6,1 %), щеки – у 9 (5,5 %) больных. Реже поражались слизистая оболочка альвеолярного отростка верхней челюсти, ретромолярной области и верхнечелюстной пазухи – у 4 (2,4 %) больных. Слизистая оболочка передних отделов мягкого неба первично была поражена у 3 (1,8 %), слизистая оболочка передней небной дужки у 2 (1,2 %) больных, а слизистая оболочка твердого неба – у 1 (0,6 %) пациента.

Таблица 1
Показатели периферической крови

Показатель	Все пациенты (n = 165)			
	Медиана (Me) / среднее (M ± m)	Квартили Q25; Q75	Мин.- макс.	95% ДИ
Лейкоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л	7,45	6,13; 9,26	3,50–14,90	7,08–7,89
Нейтрофилы: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	4,32 57,74 ± 0,81	3,27; 5,73 –	1,70–10,51 25,00–86,90	3,92–4,61 56,13–59,87
Лимфоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	2,07 29,78 ± 0,69	1,70; 2,72 –	0,62–6,86 8,20–58,60	1,96–2,30 28,41–31,15
Моноциты: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	0,61 8,65 ± 0,21	0,42; 0,78 –	0,05–1,42 0,50–15,70	0,56–0,66 8,23–9,06
Эозинофилы: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	0,16 2,19	0,10; 0,27 1,30; 3,15	0,00–3,80 0,00–22,40	0,13–0,19 2,00–2,46
Тромбоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л	269,00	225,00; 338,25	105,00– 653,00	259,00– 284,14

Таблица 2
Относительные показатели, характеризующие уровень
эндогенной интоксикации

Индекс	Все пациенты (n = 165)			
	Медиана (Me) / среднее (M ± m)	Квартили Q25; Q75	Мин.- макс.	95% ДИ
Нейтрофильно-лимфоцитарный	1,92	1,47; 2,79	0,51–9,60	1,74–2,11
Тромбоцитолимфоцитарный	127,21	100,00; 177,07	20,58–428,10	117,08– 136,05
Лимфоцитомоноцитарный	3,60	2,72; 4,86	1,04–30,28	3,35–3,87

Начальные стадии болезни (0, I и II) были зарегистрированы у 38 (23,0 %) больных (0,6, 6,7 и 15,8 % соответственно). У 22 (13,3 %) больных первично была диагностирована III стадия заболевания, а у более чем половины больных – 88 (53,3 %) – первично зарегистрирована уже стадия IVA. У 17 (10,3 %) больных первичная опухоль была нерезектабельной (T4b) или поражение регионарных лимфатических узлов было более 6 см (N3) (IVB-стадия).

Гистологическое исследование позволило выявить, что у 69 (36,4 %) больных дифференцировка опухоли была высокой (G1), у 55 (33,3 %) – умеренной (GII), а у 16 (9,7 %) – низкой (GIII). Практически в трети всех случаев – 52 (31,5 %) степень дифференцировки не определялась.

В 62 (37,6 %) случаях при гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак с ороговением, в 42 (25,5 %) случаях ороговение отсутствовало, в 9 (5,5 %) случаях ороговение трактовалось как частичное, а в 52 (31,5 %) образце факт ороговения не оценивался.

Оценка факторов системного воспаления

На первом этапе исследования на визите исходной оценки нами проведена оценка следующих показателей периферической крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов. На следующем этапе исследования с целью оценки уровня

эндогенной интоксикации нами были рассчитаны и оценены следующие показатели: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ; отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам в абсолютных значениях), тромбоцитолимфоцитарный индекс (ТЛИ; отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам в абсолютных значениях) и лимфоцитомоноцитарный индекс (ЛМИ; отношение количества лимфоцитов к моноцитам в абсолютных значениях). На завершающем этапе исследования оценена роль изучаемых факторов на показатели выживаемости пациентов.

Методика статистического анализа

Переменные, отражающие признаки, были проанализированы с использованием описательной статистики. Количественные переменные первоначально были оценены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение было нормальным, поэтому их описание производилось с помощью среднего выборочного и ошибки среднего ($M \pm m$). Пороговые значения каждого показателя, а также чувствительность и специфичность прогностических тестов определяли с помощью ROC-анализа. Основными конечными точками исследования явились общая выживаемость пациентов (ОВ), рассчитанная как период времени в месяцах от момента верификации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины, и выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитанная как время от момента начала лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента регистрации прогрессирования заболевания (локо-регионального или отдаленного). Показатели выживаемости оценивались с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера, сравнения кривых выживаемости с использованием log-rank-теста. Все показатели рассчитывались с двусторонним 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего p . Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программы MedCalc 19.4.1.

Результаты анализа факторов системного воспаления на течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Анализ показателей периферической крови

В ходе анализа было выявлено, что медиана абсолютного числа лимфоцитов периферической крови у рассматриваемой когорты пациентов составила $7,45 \times 10^9/\text{л}$ [6,13–9,26]. Медиана абсолютного числа нейтрофилов составила $4,32 \times 10^9/\text{л}$ [3,27–5,73]; среднее значение относительного числа нейтрофилов составило $57,74 \pm 0,81 \%$ (95 % ДИ: 56,13–59,87). Медиана абсолютного числа лимфоцитов составила $2,07 \times 10^9/\text{л}$ [1,70–2,72], среднее значение относительного числа лимфоцитов составило $29,78 \pm 0,69 \%$ (95 % ДИ: 28,41–31,15 %). Медиана абсолютного числа моноцитов составила $0,61 \times 10^9/\text{л}$ [0,42–0,78], среднее значение относительного числа моноцитов составило $8,65 \pm 0,21 \%$ (95 % ДИ: 8,23–9,06). Медиана абсолютного числа эозинофилов составила $0,16 \times 10^9/\text{л}$ [0,10–0,27], медиана

относительного числа эозинофилов составила 2,19 % [1,30–3,15]. Медиана количества тромбоцитов составила $269,00 \times 10^9/\text{л}$ [225,00–338,25]. Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

Проведенный нами анализ факторов системного воспаления периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта показал, что, несмотря на тот факт, что все значения и не выходили за пределы референсных границ, крайние их показатели могли значительно отличаться от границ нормы.

Анализ относительных показателей эндогенной интоксикации

Проведенный расчет относительных показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации организма больного с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта на этапе исходной оценки позволил получить следующие результаты, представленные в *таблице 2*.

Медиана НЛИ составила 1,92 [1,47–2,79]; медиана ТЛИ – 127,21 [100,00–177,07]; медиана МЛИ составила [2,72–4,86].

Проведенная оценка показателей периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также расчет относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации, позволили с помощью ROC-анализа определить пороговые значения (cut-off) для каждого показателя в целью оценки их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Анализ показателей выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от факторов системного воспаления

Результаты построения и сравнения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера позволили определить, что при рассчитанных с помощью ROC-анализа пороговых значениях значимое влияние на показатели общей выживаемости оказали следующие показатели, представленные в *таблице 3*.

Проведенный однофакторный анализ позволил определить, что негативное влияние на ОВ оказывают: относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,44–0,98; $p = 0,0280$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,45–0,93; $p = 0,0025$), относительное число моноцитов $> 9,1\%$ (ОР = 0,67; 95 % ДИ: 0,46–0,98; $p = 0,0313$), НЛИ $> 2,30$ (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,42–0,93; $p = 0,0130$) и ЛМИ $\leq 3,47$ (ОР = 0,64; 95 % ДИ: 0,44–0,93; $p = 0,0157$).

На выживаемость без прогрессирования значимое влияние оказали практически все показатели системного иммунитета, определяемые в ходе исследования в периферической крови пациентов, за исключением уровня тромбоцитов, абсолютного числа моноцитов и числа эозинофилов. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования на основании оценки значимых показателей представлены в *таблице 4*.

На показатель ВБП при проведенном однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,58;

Таблица 3
Результаты однофакторного анализа значимого влияния показателей системного иммунитета на общую выживаемость

Показатель: порог отсечения	Медиана (мес) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	p-value (лог-ранк-тест)
Нейтрофилы, %: $\leq 61,18$ $> 61,18$	27,0 (17,0–40,5) 16,5 (12,0–104,0)	0,66 (0,44–0,98)	0,0280
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$: $> 2,12$ $\leq 2,12$	38,5 (16,0–66,0) 17,5 (14,5–104,0)	0,65 (0,45–0,93)	0,0225
Лимфоциты, %: $> 28,8$ $\leq 28,8$	35,0 (17,5–58,0) 16,5 (13,0–104,0)	0,63 (0,43–0,91)	0,0115
Моноциты, %: $\leq 9,1$ $> 9,1$	22,0 (15,5–58,0) 17,5 (14,5–104,0)	0,67 (0,46–0,98)	0,0313
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: $\leq 2,30$ $> 2,30$	27,0 (17,5–40,5) 15,0 (11,0–104,0)	0,63 (0,42–0,93)	0,0130
Лимфоцито-моноцитарный индекс: $> 3,47$ $\leq 3,47$	26,5 (17,0–50,0) 17,5 (13,5–104,0)	0,64 (0,44–0,93)	0,0157

95 % ДИ: 0,34–0,99; $p = 0,0492$), абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,36–0,99; $p = 0,0386$), относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (ОР = 0,53; 95 % ДИ: 0,35–0,81; $p = 0,0028$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,35–0,87; $p = 0,0097$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$ (ОР = 0,52; 95 % ДИ: 0,35–0,76; $p = 0,0006$), абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,33–0,93; $p = 0,0244$), относительное число моноцитов $> 6,96\%$ (ОР = 0,58; 95 % ДИ: 0,38–0,87; $p = 0,0087$), НЛИ $> 1,74$ (ОР = 0,52; 95 % ДИ: 0,35–0,75; $p = 0,0006$), ТЛИ $> 111,39$ (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,43–0,93; $p = 0,0196$) и ЛМИ $\leq 3,71$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,38–0,80; $p = 0,0019$).

На следующем этапе нашего исследования все факторы, оказавшие влияние на показатели выживаемости в ходе однофакторного анализа, были проанализированы при построении многофакторной модели Кокса.

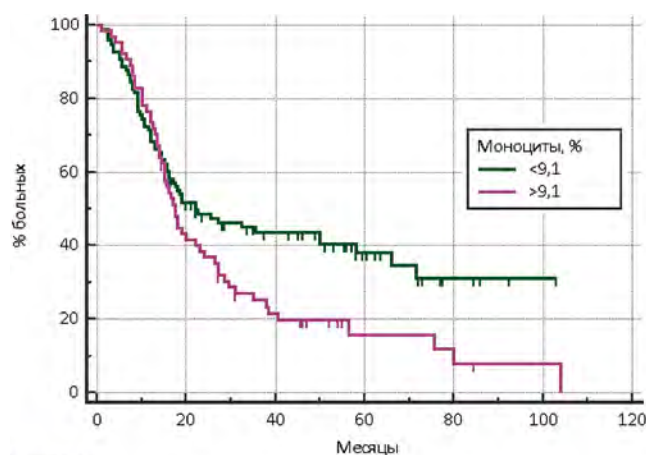
При анализе зависимости общей выживаемости от факторов, показавших достоверное влияние при однофакторном анализе, построенная модель Кокса в целом была достоверна ($p = 0,0255$); качество построенной модели можно признать хорошим (AUC = 0,713; 95 % ДИ: 0,637–0,781). Однако ни один из составляющих модель факторов не обладает достаточной прогностической мощностью: возможно говорить лишь о наличии уве-

Таблица 4
Результаты однофакторного анализа значимого влияния показателей периферической крови на выживаемость без прогрессирования

Показатель: порог отсечения	Медиана (мес) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	p-value (лог-ранк тест)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$: > 5,23	12,0 (9,5–13,0)	0,58 (0,34–0,99)	0,0492
$\leq 5,23$	55,0 (11,0–55,0)		
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$: $\leq 2,86$	23,0 (9,0–55,0)	0,61 (0,36–0,99)	0,0386
> 2,86	12,0 (9,5–13,0)		
Нейтрофилы, %: $\leq 61,18$	13,0 (11,0–23,0)	0,53 (0,35–0,81)	0,0028
> 61,18	11,5 (7,0–12,5)		
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$: > 2,88	30,5 (13,0–33,0)	0,55 (0,35–0,87)	0,0097
$\leq 2,88$	11,5 (9,0–12,5)		
Лимфоциты, %: > 29,71	20,5 (11,5–55,0)	0,52 (0,35–0,76)	0,0006
$\leq 29,71$	11,0 (8,0–12,0)		
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$: > 0,09	12,5 (11,0–18,0)	0,55 (0,33–0,93)	0,0244
$\leq 0,09$	10,0 (7,5–12,5)		
Моноциты, %: $\leq 6,96$	27,0 (12,0–30,5)	0,58 (0,38–0,87)	0,0087
> 6,96	11,5 (9,0–12,5)		
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: $\leq 1,74$	23,0 (12,0–55,0)	0,52 (0,35–0,75)	0,0006
> 1,74	11,0 (8,5–12,0)		
Тромбоцито-лимфоцитарный индекс: $\leq 111,39$	13,0 (9,0–33,0)	0,63 (0,43–0,93)	0,0196
> 111,39	12,0 (9,5–13,0)		
Лимфоцито-моноцитарный индекс: > 3,71	20,5 (9,0–55,0)	0,55 (0,38–0,80)	0,0019
$\leq 3,71$	11,5 (9,0–12,0)		

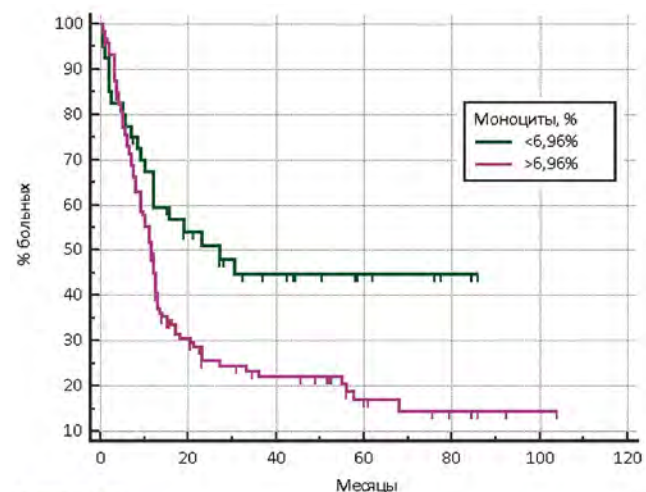
ренной тенденции негативного влияния на ОВ уровня относительного показателя моноцитов периферической крови, большего 9,1 % (рис. 1).

При анализе выживаемости без прогрессирования общая прогностическая модель была достоверна ($p = 0,0005$), причем качество модели было очень хорошим ($\text{AUC} = 0,801$; 95 % ДИ: 0,731–0,860). Значимое негативное влияние в данной модели оказывали относительное число моноцитов, большее 6,96 %, и абсолютное число эозинофилов в периферической крови, меньшее или равное $0,09 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 2, 3).



Группа <9,1	98	48	32	14	5	1	0
Группа >9,1	64	26	12	4	2	1	0

Рисунок 1. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от относительного числа моноцитов периферической крови (пороговое значение = 9,1 %).



Группа <6,96%	40	19	11	5	2	0	0
Группа >6,96%	120	32	19	8	4	1	0

Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от относительного числа моноцитов периферической крови (пороговое значение = 6,96 %).

Обсуждение

При изучении факторов системного воспаления у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта была выявлена достоверная прогностическая ценность показателей, определяемых в периферической крови больных, анализ которых может дать нам информацию о возможном течении опухолевого процесса. Практически нет исследований, изучающих эти прогностические показатели в когорте больных плоскоклеточным раком полости рта. И ни в одном исследовании не определялось пороговое значение показателей, отклонение от которого свидетельствовало бы о негативном прогнозе течения заболевания.

В нашем исследовании мы определили пороговые значения для всех изучаемых показателей периферической крови и относительных индексов с помощью

ROC-анализа. И несмотря на то что ни одна из построенных моделей не обладала достаточным показателем AUC, чтобы быть признанной хорошей и очень хорошей, возможными достоверными прогностическими факторами можно было рассматривать относительное число моноцитов при оценке его влияния на ОВ пациентов и относительное число нейтрофилов, абсолютное и относительное число лимфоцитов, а также отклонение абсолютного числа эозинофилов от референсной нормы при анализе ВБП. Анализ относительных индексов показал, что при оценке их влияния на ОВ внимание следует уделять тромбоцито-лимфоцитарному индексу, а при изучении влияния на ВБП – всем изучаемым относительным показателям (НЛИ, ТЛИ, ЛМИ). Столь детальное изучение прогностической ценности показателей периферической крови и относительных индексов с расчетом пороговых значений в литературе представлено в единичных источниках [16]. В исследовании А. Rassouli с соавт. [17] анализ 273 больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи показал, что $\text{НЛИ} \leq 3,0$ и $\text{ТЛИ} > 170$ ассоциировано с высоким риском смерти пациентов, а $\text{НЛ} \geq 4,2$ ассоциирован с высоким риском прогрессирования. Н. Li-Hui с соавт. [6] в 2015 году представил результаты анализа показателей системного иммунитета у 218 больных плоскоклеточным раком пищевода и определил, что пороговым значением для НЛИ является 2,60 (в нашем исследовании – 2,30 при анализе общей выживаемости и 1,74 – при анализе выживаемости без прогрессирования), для ТЛИ – 244 (135,20 и 111,39 соответственно, что практически в два раза ниже порогового значения Н. Li-Hui), а для ЛМИ – 2,57 (что значительно меньше, чем в нашем исследовании: 3,47 и 3,71 соответственно). Кроме того, ученые показали, что высокий уровень НЛИ и ТЛИ являются негативными факторами влияния как на общую, так и на выживаемость без прогрессирования, а ЛМИ, по результатам многофакторного анализа, является единственным достоверным прогностическим фактором. В исследовании U. M. Jarrod-Ferrer с соавт. 2019 года [18] представлены результаты анализа данных 215 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, в котором определено, что НЛИ (пороговое значение 3,0), ТЛИ (пороговое значение 66,0) и ЛМИ (пороговое значение 2,6) являются факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов (по результатам однофакторного анализа), а в многофакторной модели свою прогностическую роль играет только ТЛИ.

Наше исследование достоверно показало, что относительное число нейтрофилов 61,18%, абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$, относительное число моноцитов $> 9,1\%$, НЛИ $> 2,30$ и ЛМИ $\leq 3,47$ негативно влияют на ОВ пациентов по результатам однофакторного анализа, а относительный уровень моноцитов периферической крови больше 9,1% может быть признан неблагоприятным фактором и по результатам многофакторного анализа. На ВБП негативное влияние оказывают уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$, относительное число

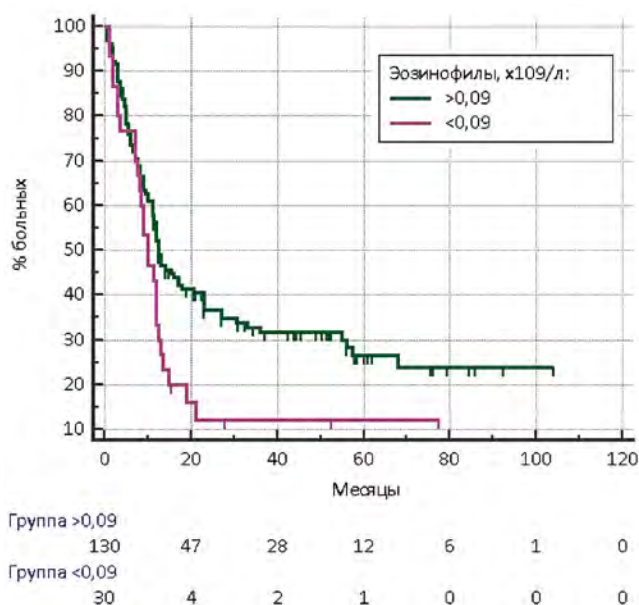


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от абсолютного числа эозинофилов периферической крови (пороговое значение = $0,09 \times 10^9/\text{л}$).

нейтрофилов $> 61,18\%$, абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$, относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$, абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$, относительное число моноцитов $> 6,96\%$, НЛИ $> 1,74$, ТЛИ $> 111,39$ и ЛМИ $\leq 3,71$ по результатам однофакторного анализа, причем относительное число моноцитов $> 6,96\%$ и абсолютное число эозинофилов в периферической крови $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ подтвердили свое негативное влияние на ВБП и в многофакторном анализе.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование на значительном клиническом материале достоверно показало, что изучаемые показатели системного иммунитета и относительные показатели, характеризующие уровень эндогенной интоксикации организма больного плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, могут быть использованы как эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на ОВ и ВБП как на этапе исходной оценки при планировании инициального лечебного комплекса, так и на различных этапах лечения и первичной опухоли и рецидива заболевания.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с. ISBN 978–5–85502–250–6.
The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. HELL. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. M.: MNII them. P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2019. ill. 236 p. ISBN 978–5–85502–250–6.
2. Кутукова С.И., Чууховин А.Б., Яременко А.И., Беляк Н.П., Иваскova Ю.В., Разумова А.Я., Ермакова Т.С. Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в условиях ассоциации с ДНК основных типов онкогенных вирусов. Фарматека 2020. 27 (7). – С. 62–68.
Kutukova S.I., Chukhlovina A.B., Yaremenko A.I., Belyak N.P., Ivaskova Y.V., Razumova A.Y., Ermakova T.S. Survival analysis of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa in association with DNA of the main types of oncogenic oral viruses. Pharmateca 2020. 27 (7). P. 62–68.

3. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Поляков А.П., Ребрикова И.В., Мурашко Д.А., Коноплева М.В., Семенов Т.А., Сулов А.П. Выявление геномной ДНК вируса Эпштейна-Барр в тканях рака слизистой оболочки полости рта росс-сийских пациентов. Вопросы вирусологии. 2019. 64(3). С. 112–117. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117>
- Kiryayov S.A., Levina T.A., Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Murashko D.A., Konopleva M.V., Semenenko T.A., Suslov A.P. Detection of Epstein-Barr virus genome in oral cavity squamous cell carcinoma samples of Russian patient. Problems of Virology, Russian journal. 2019; 64 (3): 112–117. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117> (In Russ.)
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature. 2008. 454. P. 436–44.
5. Colotta F., Allavena P., Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009. 30. P. 107–81.
6. Liu-Hui H., Yi-Bin J., Qing-Xu S. et al. Prognostic Significance of Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev, 16 (6), 2245–2250. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.6.2245>
7. Shariha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. Ann Surg Oncol. 2011. 18. P. 3362–9.
8. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors. Cancer Inst. 2014. 106. P. 124.
9. Хакимова Г.Г., Заботина Т.Н., Трякин А.А. и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе аденокарциномы желудка. Успехи молекулярной онкологии. 2020. 7 (1). С. 38–46. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.
- Khakimova G. G., Zabolina T. N., Tryakin A. A. et al. Analysis of systemic immunity and inflammation in the prognosis of gastric adenocarcinoma. Advances in Molecular Oncology. 2020. 7 (1). P. 38–46. (In Russ.)
10. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. Злокачественные опухоли. 2019. 9 (1). С. 29–37. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.
- Kutukova S.I., Belyak N.P., Raskin G.A. et al. Systemic inflammation and immunological microenvironment as prognostic factors of solid tumors. Malignant Tumors 2019; 9 (1): 29–37. (In Russ.)
11. Templeton A.J., Ace O., McNamara M.G. et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. 23. P. 1204–12.
12. Li Y.L., Gu K.S., Pan Y.Y. et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at the time of first relapse predicts outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2014. 14. P. 341.
13. Szkandera J., Gerger A., Liegl-Atzwanger B. et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. Int. J. Cancer. 2014. 135. P. 362–70.
14. Zhou X., Du Y., Xu J. et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer. Tumour Biol. 2014. 35. P. 11659–66.
15. Stofz M, Pichler M, Absenger G, et al (2014). The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. Br. J. Cancer. 2014. 110. P. 435–40.
16. Grimm M., Rieth J., Hoefert S. et al. Standardized pretreatment inflammatory laboratory markers and calculated ratios in patients with oral squamous cell carcinoma. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2016. 273 (10). P. 3371–84. DOI: 10.1007/s00405-016-3950-4. Epub 2016 Feb 29.
17. Rassoul A., Saliba J., Castano R. et al. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015 Jan. 37 (1). P. 103–10. DOI: 10.1002/hed.23567. Epub 2014 Apr 15.
18. Jaroid-Ferres U.M., Arbones-Mainar J.M., Gavin-Clavero A. et al. Are comorbidities associated with overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma? J. Oral Maxillofac. Surg. 2019. 77 (9). P. 1906–1914. DOI: 10.1016/j.joms.2019.03.007.

Статья поступила / Received 22.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 13.02.2021
Принята в печать / Accepted 16.02.2021

Личный вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.И. Кутукова, Н.П. Беляк
Сбор и обработка материала: С.И. Кутукова, Ю.В. Иваськова, Н.П. Беляк
Статистическая обработка данных: С.И. Кутукова
Написание текста: С.И. Кутукова, Н.П. Беляк
Редактирование: Ю.В. Иваськова, С.И. Кутукова

Ставя под статью свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICMJE.

Сведения об авторах

С.И. Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии¹; врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Н.П. Беляк, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета³, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)². ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Ю.В. Иваськова, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии¹, врач-онколог отделения № 7 (опухолей головы и шеи)². ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

About authors

S.I. Kutukova, PhD Med, associate prof. at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry¹, oncologist at Dept No. 11 (Chemotherapy)². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

N.P. Belyak, PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Faculty of Medicine³, oncologist at Dept No. 11 (Chemotherapy)². ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Yu. V. Ivaskova, assistant at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry¹, oncologist at Dept No. 7 (Head and Neck Tumors)². ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Кутукова Светлана Игоревна. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kutukova Svetlana I. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Для цитирования: Кутукова С.И., Беляк Н.П., Иваськова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Медицинский алфавит. 2021; (10): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>

For citation: Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Y.V., 2021. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma. Medical alphabet. 2021; (10): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>

«Персональный помощник» заработал во всех округах Москвы

Проект «Персональный помощник» для пациентов с подозрением на онкологические заболевания или с подтвержденным диагнозом заработал во всех административных округах столицы.

В его рамках за каждым пациентом закрепляется специалист центров госуслуг «Мои документы». Он сопровождает пациента и помогает с записью на прием к врачу, сообщает о дате визита, контролирует правильное ведение медицинской документации и решает текущие проблемы заболевшего человека.

О возможности сопровождения персональным помощником пациенту сообщают при первичном направлении к врачу-онкологу в поликлинику. Если человек согласился на получение услуги, то ему выдается карточка с именем и контактами помощника, с которым можно общаться напрямую. Он сопровождает заболевшего на всех этапах согласно индивидуальному плану его лечения.

Проект реализуется в рамках нового московского стандарта оказания онкологической помощи. На базе крупнейших городских стационаров организовано шесть многопрофильных онкологических центров с полным спектром клинических возможностей. В них входят диагностика, хирургическое лечение, лекарственная терапия и диспансерное наблюдение. Таким образом, все этапы оказания специализированной помощи проходят в структуре одной медицинской организации.

Источник: mos.ru.