



© CC BY Коллектив авторов, 2022
УДК 616.316-006.6-06 : 616-002
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80

С. И. Кутукова^{1,2*}, Н. П. Беляк^{1,3}, Ю. В. Иваськова^{1,2}, А. Я. Разумова¹,
Н. В. Пахомова¹, Н. А. Фролов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ТЕЧЕНИИ АДЕНОГЕННОГО РАКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Воспалительный процесс и эндогенная интоксикация организма больного оказывает негативное влияние на течение многих злокачественных новообразований, в том числе и на течение аденогенного рака слюнных желез.

Цель исследования — определение влияния некоторых факторов системного воспаления и эндогенной интоксикации на течение аденогенного рака слюнных желез.

Методы и материалы. В проспективном исследовании проанализированы данные 59 больных с аденогенным раком слюнных желез. Оценено влияние показателей периферической крови и относительных показателей, характеризующих системное воспаление, на общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты. В результате проведенного многофакторного анализа выявлено, что, повышение уровня относительного числа нейтрофилов периферической крови выше 60,08 % увеличивает риск смерти больных от аденогенного рака слюнных желез в 3,90 раза ($p = 0,0456$; ОР 3,90; 95 % ДИ 1,03 – 14,79). Уровень абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, не превышающий $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличивает риск прогрессирования заболевания в 8,72 раза: $p = 0,0002$, ОР 8,72; 95 % ДИ 2,78 – 27,28.

Заключение. Отдельные факторы системного воспаления и эндогенной интоксикации целесообразно оценивать на этапе планирования первичного лечения больных аденогенным раком слюнных желез с целью определения прогноза заболевания и оптимизации выбора тактики первичного лечения больных.

Ключевые слова: аденогенный рак, слюнная железа, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Кутукова С. И., Беляк Н. П., Иваськова Ю. В., Разумова А. Я., Пахомова Н. В., Фролов Н. А. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез. *Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(3):74–80. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80.

* Автор для связи: Светлана Игоревна Кутукова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Svetlana I. Kutukova^{1,2}, Natalia P. Belyak^{1,3}, Juliia V. Ivaskova^{1,2}, Alexandra Ya. Razumova¹,
Natalia V. Pakhomova¹, Nikolai A. Frolov¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia

³ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

SYSTEMIC INFLAMMATION IN SALIVARY GLAND CANCER

Received 04.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. The inflammatory process and endogenous intoxication of the patient's body has a negative impact on the course of many malignant neoplasms, including salivary gland cancer.

The **objective** of the study was to determine the influence of some factors of systemic inflammation and endogenous intoxication in salivary gland cancer.

Methods and materials. A prospective study included the data of 59 patients with salivary gland cancer. The influence of peripheral blood parameters and relative indicators characterizing systemic inflammation on overall and disease-free survival was assessed.

Results. As a result of the multivariate analysis, it was revealed that an increase in the level of the relative number of peripheral blood neutrophils by more than 60.08 % increases the risk of death in patients from salivary gland cancer by 3.90 times ($p = 0.0456$; HR 3.90; 95 % CI 1.03 – 14.79). The level of the absolute number of peripheral blood lymphocytes, not exceeding $1.49 \times 10^9/l$, increases the risk of disease progression by 8.72 times ($p = 0.0002$, R 8.72; 95 % CI 2.78 – 27.28).

Conclusion. Individual factors of systemic inflammation and endogenous intoxication, it is advisable to evaluate at the stage of planning the primary treatment of patients with salivary gland cancer, in order to determine the prognosis of the disease and optimize the choice of tactics for the primary treatment of patients.

Keywords: adenogenic cancer, salivary gland, lymphocytes, neutrophils, monocytes, progression-free survival

For citation: Kutukova S. I., Belyak N. P., Ivaskova Ju. V., Razumova A. Ya., Pakhomova N. V., Frolov N. A. Systemic inflammation in salivary gland cancer. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):74 – 80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80.

* **Corresponding author:** Svetlana I. Kutukova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный процесс, сопровождающий рост злокачественного новообразования, зачастую оказывает крайне негативное влияние на течение опухолевого процесса и увеличивает риск прогрессирования заболевания [1, 2]. В последнее время интерес к клинической интерпретации факторов, связанных с воспалением, значительно возрос, и влияние воспалительного процесса изучается при многих типах солидных опухолей [3 – 8].

Работ, посвященных влиянию системного воспаления на течение аденогенного рака слюнных желез, немного, а результаты этих исследований зачастую противоречивы. Так, например, Huali Ma et al. (Китай) [9] в 2014 г. показали, что высокий показатель нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) ($\geq 4,0$) не оказывает влияния на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p = 0,787$), но значительно повышает риск смерти больных от злокачественных новообразований слюнных желез ($p = 0,023$; ОР 9,536, 95 % ДИ 1,356 – 67,045). Напротив, Hua Gao et al. [10] (Китай) в 2020 г. показали, высокий показатель НЛИ ($\geq 2,32$) увеличивает именно риск прогрессирования мукоэпидермоидного рака слюнных желез ($p = 0,037$; ОР 1,882, 95 % ДИ 1,021 – 3,162).

Также в 2020 г., Takuya Mikoshiba et al. [11] доказали негативное влияние низкого уровня лимфоцитарно-моноцитарного индекса (ЛМИ) ($< 5,54$) на показатели 5-летней общей выживаемости (ОР 3,658, 95 % ДИ 1,286 – 10,403; $p = 0,015$) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ОР 3,005, 95 % ДИ 1,306 – 6,912; $p = 0,010$) больных с аденогенным раком слюнных желез.

К сожалению, у нас все еще отсутствует единое мнение и в отношении «оптимальных пороговых значений» показателей, характеризующих системное воспаление в данной когорте больных, что исключает возможность прогноза течения заболевания на этапе исходной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения.

Таким образом, **целью** исследования стало определение прогностической ценности факторов, характеризующих уровень системного воспаления у больных аденогенным раком слюнных желез.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Нами проведено проспективное исследование, в которое были включены 59 больных с морфологически подтвержденным аденогенным раком слюнных желез, получавших диагностические и лечебные процедуры в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2012 по 2014 г.

Критерии включения больных в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) морфологически верифицированный аденогенный рак слюнных желез (эпителиальный злокачественный процесс).

Критерии не включения больных в исследование:

- 1) наличие воспалительного процесса любой этиологии в течение 14 дней до проведения диагностических тестов в рамках исследования;
- 2) терапия противовоспалительными (в том числе и антибактериальными) средствами в течение 14 дней до проведения диагностических тестов в рамках исследования.

Общая характеристика больных. В анализируемой группе больных было 35 (59,3 %) женщин и 24 (40,7 %) мужчины, средний возраст которых составил ($58,0 \pm 1,8$) года (95 % ДИ 54,4 – 61,7).

У большинства больных – 39 (66,1 %) – первичная опухоль лоцировалась в околоушной слюнной железе ($p < 0,00001$), у 6 (10,2 %) – в подчелюстной слюнной железе, в малых слюнных железах с поражением слизистой оболочки полости рта – у 14 (23,7 %) пациентов.

У всех пациентов клинически была определена стадия опухолевого процесса по системе TNM (версия 7) [12]: у большинства больных опухолевый процесс был диагностирован на II стадии заболевания – у 24 (40,7 %) пациентов ($p = 0,0291$). У 13 (22,0 %) и 12 (20,3 %) больных соответственно были зарегистрированы III и IVA стадии опухолевого процесса. Первая и IVB стадии заболевания регистрировались реже: в 2 (3,4 %), 5 (8,5 %) и 3 (5,1 %) случаях ($p = 0,404$).

С целью верификации опухолевого процесса только 39 (66,1 %) пациентам ($p = 0,0017$) была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия и цитологическое исследование полученного

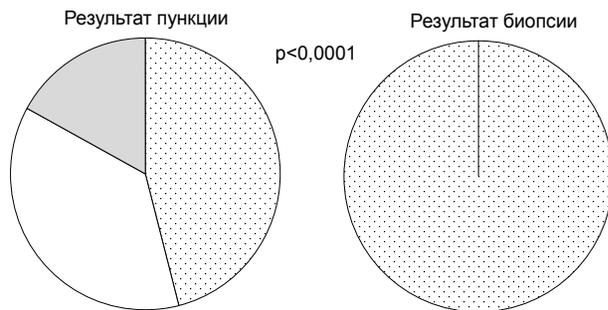


Рис. 1. Сравнительный анализ частоты верификации злокачественного новообразования слюнных желез путем пункционной и эксцизионной биопсии

Fig. 1. Comparative analysis of the frequency of verification of malignant neoplasm of salivary glands by puncture and excision biopsy

материала, 17 (28,8 %) пациентам диагностическая пункция не выполнялась вовсе. Информативность пункционной биопсии, к сожалению, крайне ограничена: только в 22 (37,3 %) случаях удалось цитологически подтвердить злокачественный характер опухолевого процесса; у 10 (17,0 %) обследованных клеточный состав пунктата соответствовал доброкачественному образованию слюнной железы, а у 7 (11,9 %) больных и вовсе были получены только нормальные клеточные структуры.

Проведенный сравнительный анализ цитологического и морфологического материала показал значимо более частое получение корректного диагноза при выполнении именно морфологического, а не цитологического исследования ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Иными словами, с целью повышения качества получаемого материала структур образований слюнных желез, будь-то цитологического или морфологического, целесообразно использовать дополнительные ультразвуковые или рентгенологические системы визуализации [12], увеличивающие точность забора материала.

Проведенное морфологическое и последующее иммуногистохимическое исследование среди подтипов аденогенного рака низкой степени злокачественности в анализируемой когорте больных выявило аденокарциному (8,5 %), миоэпителиальную (5,8 %), базальноклеточную (3,9 %) и ацинозноклеточную аденокарциному (1,9 %). Среди подтипов высокой степени злокачественности — протоковую аденокарциному (38,5 %) ($p = 0,0036$), плоскоклеточный (13,5 %), аденокистозный (11,5 %), мукоэпидермоидный (1,9 %) и саркоматоидный рак (1,9 %) и рак из плеоморфной аденомы (11,5 %).

Оценка факторов системного воспаления. Перед планированием первичного лечения, после постановки клинического диагноза, у всех больных определены уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов. С целью оценки уровня эндогенной интоксикации были рассчитаны и проанализированы нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛИ),

тромбоцито-лимфоцитарное соотношение (ТЛИ) и лимфоцито-моноцитарное соотношение (ЛМИ). Прогностическую ценность рассматриваемых показателей определяли путем анализа их влияния на общую и безрецидивную выживаемость больных.

Методика статистического анализа. Для проведения статистического анализа использовали лицензионный пакет прикладных программ «MedCalc®» (ver. 19.4.1). Все изучаемые факторы с использованием описательной статистики и теста Шапиро – Уилка были проанализированы в зависимости от нормальности распределения. Дальнейший статистический анализ проводили с помощью построения ROC-кривых, оценки площади под кривой (AUC) и оценки влияния значимых факторов на показатели выживаемости больных в однофакторном (метод Каплана – Майера, log-rank-тест) и многофакторном (построение регрессионной модели Кокса) анализах. Использовали двусторонний 95 %-й доверительный интервал (ДИ), значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Подробная методика анализа факторов, характеризующих системное воспаление и уровень эндогенной интоксикации, а также статистические подходы, подробно описаны в нашей работе [13], посвященной анализу роли системного воспаления в течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей периферической крови больных выявил (табл. 1), что медиана абсолютного числа лейкоцитов составила $6,49 \cdot 10^9/\text{л}$ [5,75 – 7,61], медиана абсолютного числа нейтрофилов — $3,55 \cdot 10^9/\text{л}$ [2,76 – 4,30]; среднее значение относительного числа нейтрофилов — $(54,26 \pm 8,86) \%$ (95 % ДИ 51,63 – 56,89), среднее значение абсолютного числа лимфоцитов — $(2,13 \pm 0,63) \cdot 10^9/\text{л}$ (95 % ДИ 1,94 – 2,31), а относительного числа лимфоцитов — $(32,17 \pm 7,67) \%$ (95 % ДИ 29,97 – 34,38 %). Медиана абсолютного числа моноцитов составила $0,58 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,48 – 0,63], среднее значение относительного числа моноцитов составило $(8,78 \pm 2,06) \%$ (95 % ДИ 8,19 – 9,38). Медиана абсолютного числа эозинофилов составила $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,11 – 0,31], среднее значение относительного числа моноцитов — $(8,78 \pm 2,06) \%$ (95 % ДИ 8,19 – 9,38). Медиана количества тромбоцитов составила $248,00 \cdot 10^9/\text{л}$ [222,50 – 297,50].

Анализ относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации организма больного с аденогенным раком слюнных желез, приведен в табл. 2.

Медиана НЛИ составила 1,69 [1,30 – 2,41], среднее значение лимфоцитарно-моноцитарного индекса составило $(3,85 \pm 1,25)$ (95 % ДИ 3,49 – 4,21), а среднее значение ТЛИ составило $(131,99 \pm 42,85)$ (95 % ДИ 119,69 – 144,30).

Таблица 1

Анализ показателей периферической крови

Table 1

Analysis of peripheral blood parameters

Показатель	n = 59		
	Медиана (Me)/ среднее (M±SD)	[Q25 – Q75]/ 95 % ДИ	min – max
Лейкоциты, абс. число; ·10 ⁹ /л	6,49	5,75 – 7,61	2,83 – 14,20
Нейтрофилы: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	3,55 (54,26±8,86)	2,76 – 4,30 51,63 – 56,89	1,24 – 11,60 36,50 – 81,60
Лимфоциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	2,13±0,63 (32,17±7,67)	1,94 – 2,31 29,97 – 34,38	1,00 – 3,98 11,60 – 44,40
Моноциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	0,57 (8,78±2,06)	0,48 – 0,63 8,19 – 9,38	0,27 – 1,05 5,11 – 14,40
Эозинофилы: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	0,18 3,00	0,11 – 0,31 2,03 – 5,08	0,001 – 0,63 1,00 – 10,20
Тромбоциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л	248,00	222,50 – 297,50	163,00 – 504,00

Таблица 2

Анализ относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации

Table 2

Analysis of relative indices characterizing the level of endogenous intoxication

Индекс	n = 59		
	Медиана (Me)/ среднее (M±SD)	[Q25 – Q75]/ 95 % ДИ	min – max
Нейтрофильно-лимфоцитарный	1,69	1,30 – 2,41	0,87 – 7,03
Тромбоцито-лимфоцитарный	(131,99±42,85)	119,69 – 144,30	68,44 – 235,62
Лимфоцито-моноцитарный	(3,85±1,25)	3,49 – 4,21	1,75 – 6,77

Таблица 3

Результаты однофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на общую выживаемость больных аденогенным раком слюнных желез

Table 3

Results of a one-factor analysis of the effect of systemic inflammation factors on the overall survival of patients with salivary gland cancer

Показатель	Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	Отношение риска (ОН) (95 % ДИ)	p-value (log-rank-тест)
Нейтрофилы, %: ≤60,08 >60,08	105,0 (95 % ДИ 105,0 – 105,0) 58,5 (95 % ДИ 4,5 – 58,5)	0,16 (95 % ДИ 0,03 – 0,74)	0,0187
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л: >248 ≤248	Не достигнута 105,00 (95 % ДИ 32,0 – 105,0)	0,26 (95 % ДИ 0,08 – 0,85)	0,0265

С помощью ROC-анализа были рассчитаны оптимальные пороговые значения (cut-off) для каждого из анализируемых показателей для последующей оценки их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Влияние факторов системного воспаления на показатели выживаемости больных аденогенным раком слюнных желез. С помощью однофакторного анализа мы выявили значимое негативное влияние на ОВ относительного числа нейтрофи-

лов, превышающего значение 60,08 % (p = 0,0187; ОР 0,16; 95 % ДИ 0,03 – 0,74) и числа тромбоцитов периферической крови ≤ 248,00·10⁹/л (p = 0,0265; ОР 0,26; 95 % ДИ 0,08 – 0,85) (табл. 3).

Выявленные показатели (по результатам однофакторного анализа), оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость, приведены в табл. 4.

Факторами периферической крови, значимо увеличивающими риск прогрессирования заболевания, оказались уровень лейкоцитов ≤ 1,49·10⁹/л

Таблица 4

Результаты однофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на выживаемость без прогрессирования больных аденогенным раком слюнных желез

Table 4

Results of a one-factor analysis of the effect of systemic inflammation factors on progression-free survival in patients with salivary gland cancer

Показатель	Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	Отношение риска (HR) (95 % ДИ)	p-value (log-rank тест)
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$: >1,49 ≤1,49	Не достигнута 26,0 (95 % ДИ 1,0 – 72,0)	0,04 (95 % ДИ 0,01 – 0,17)	<0,0001
Лимфоциты, %: >29,7 ≤29,7	Не достигнута 47,0 (95 % ДИ 6,0 – 47,0)	0,27 (95 % ДИ 0,07 – 0,98)	0,0469
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$: >0,388 ≤0,388	Не достигнута 47,0 (95 % ДИ 1,0 – 47,0)	0,19 (95 % ДИ 0,04 – 0,98)	0,0475

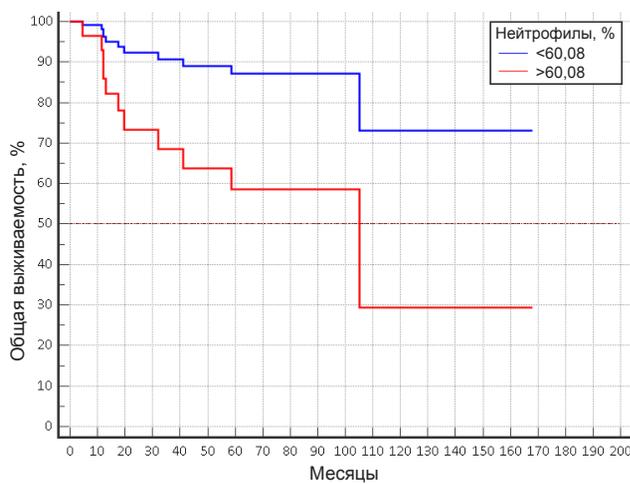


Рис. 2. Модель риска смерти больных аденогенным раком слюнных желез в зависимости от относительного числа нейтрофилов периферической крови

Fig. 2. A model of the risk of death in patients with salivary gland cancer depending on the relative number of neutrophils of peripheral blood

(ОР 0,04; 95 % ДИ 0,01 – 0,17; $p < 0,0001$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,7$ % (ОР 0,27; 95 % ДИ 0,07 – 0,98; $p = 0,0469$) и абсолютное число моноцитов $\leq 0,388 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,04 – 0,98; $p = 0,0475$).

С целью определения истинной прогностической ценности выявленных в ходе однофакторного анализа показателей нами проведен многофакторный анализ.

Построенная модель пропорциональных рисков Кокса оценки влияния выявленных показателей на общую выживаемость больных аденогенным раком слюнных желез в целом была достоверна ($p = 0,0054$); качество построенной модели – хорошим ($AUC = (0,819 \pm 0,318)$; 95 % ДИ 0,717 – 0,922). Независимым показателем периферической крови, имеющим значимое влияние на ОВ больных аденогенным раком слюнных желез, стало исходное значение относительного числа нейтрофилов, повышение которого выше 60,08 % увеличивало риск смерти пациента от злокачественного ново-

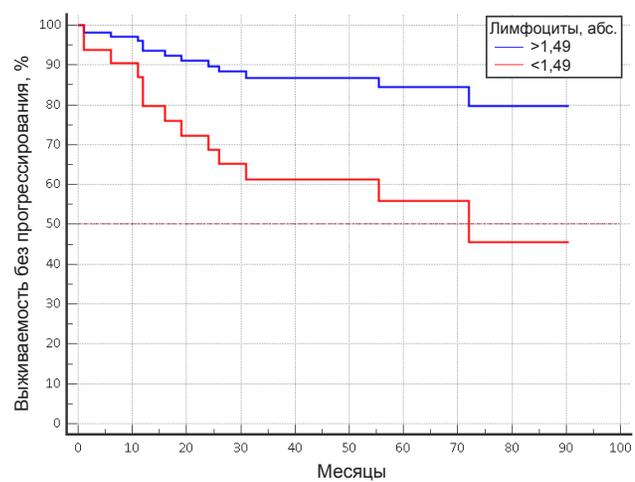


Рис. 3. Модель риска прогрессирования аденогенного рака слюнных желез в зависимости от исходного абсолютного числа лимфоцитов периферической крови

Fig. 3. A model of the risk of progression of salivary gland cancer depending on the initial absolute number of peripheral blood lymphocytes

образования в 3,90 раза ($p = 0,0456$; ОР 3,90; 95 % ДИ 1,03 – 14,79) (рис. 2).

Анализ безрецидивной выживаемости также показал, что общая прогностическая модель обладала статистической значимостью ($p = 0,0002$), а качество модели было очень хорошим ($AUC = (0,719 \pm 0,042)$; 95 % ДИ 0,608 – 0,8829). Абсолютное число лимфоцитов периферической крови, не превышающее $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$, значимо увеличивало риск прогрессирования заболевания в 8,72 раза: $p = 0,0002$, ОР 8,72; 95 % ДИ 2,78 – 27,28 (рис. 3).

Анализ современной литературы, к сожалению, не позволяет однозначно оценить роль факторов, характеризующих системное воспаление и уровень эндогенной интоксикации больных в течении аденогенного рака слюнных желез. Мы встречаем единичные исследования, которые в основном включают в себя лишь азиатскую популяцию больных. Кроме того, отсутствуют унифицированные данные о методике определения оптимальных пороговых значений изучаемых

показателей, а основная роль в прогнозе течения аденогенного рака слюнных желез авторами отводится нейтрофильно-лимфоцитарному индексу [9, 14], а не отдельным показателям периферической крови. В настоящем исследовании проведенный анализ позволил выявить, что относительное число нейтрофилов $>60,08\%$ ($p = 0,0456$; ОР 3,90; 95 % ДИ 1,03 – 14,79) значительно увеличивает риск смерти больных аденогенным раком слюнных желез от злокачественного процесса, а абсолютный уровень лимфоцитов периферической крови, не превышающий значения $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p = 0,0002$, ОР 8,72; 95 % ДИ 2,78 – 27,28), свидетельствует о более высоком риске прогрессирования заболевания в рассматриваемой когорте больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование и полученные результаты позволяют говорить о том, что с целью прогнозирования течения, выявления рисков смерти и прогрессирования заболевания у больных аденогенным раком слюнных желез целесообразно на этапе первичной оценки анализировать факторы системного воспаления, а при выявлении негативных факторов решать вопрос об оптимизации первичного лечения, что, в свою очередь, повысит не только эффективность противоопухолевого воздействия, но и увеличит показатели выживаемости больных.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Пер. № НИОКТР АААА-А18-118122590034-0.

Financing

The work was carried out within the framework of the State task Reg. № НИОКТР АААА-А18-118122590034-0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 436–444. Doi: 10.1038/nature07205.

2. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 1073–1081. Doi: 10.1093/carcin/bgp127.

3. Кутукова С. И., Беляк Н. П., Раскин Г. А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей // *Злокачественные опухоли*. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 29–37. Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.

4. Хакимова Г. Г., Заботина Т. Н., Трякин А. А. и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе аденокарциномы желудка // *Успехи молекуляр. онкологии*. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 38–46. Doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.

5. Андросова А. В., Орлова П. В., Иванова А. К. и др. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // *Фарматека*. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 83–88. Doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88.

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.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 2245–2250. Doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2245.

7. Lee C. C., Huang C. Y., Lin Y. S. et al. Prognostic Performance of a New Staging Category to Improve Discrimination of Disease-Specific Survival in Nonmetastatic Oral Cancer // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 143, № 4. – P. 395–402. Doi: 10.1001/jamaoto.2016.3802.

8. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

9. Gao H., Gao Q., Sun J. Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Mucoepidermoid Carcinoma of Pediatrics: A Multicenter Study // *Front Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – P. 96. Doi: 10.3389/fped.2020.00096.

10. Mikoshiba T., Ozawa H., Watanabe Y. et al. Prognostic Value of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Parotid Gland Carcinoma // *Laryngoscope*. – 2021. – Vol. 131, № 3. – P. E864–E869. Doi: 10.1002/lary.28934.

11. Патент № 191011 U1 Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Рентгеноконтрастная координатная сетка для маркировки операционного поля в челюстно-лицевой области: № 2019118150 / С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Д. А. Корзнев [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; заявл. 10.06.2019; опубл. 18.07.2019. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU191011U1_20190718.

12. Kawakita D., Tada Y., Imanishi Y. et al. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1083–1091. Doi: 10.18632/oncotarget.13565.

13. Кутукова С. И., Беляк Н. П., Иваськова Ю. В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта // *Мед. алфавит*. – 2021. – № 10. – С. 28–34. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34.

14. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

REFERENCES

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. 2008;454(7203):436–444. Doi: 10.1038/nature07205.

2. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability // *Carcinogenesis*. 2009; 30(7):1073–1081. Doi: 10.1093/carcin/bgp127.
3. 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.). Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.
4. Khakimova G. G., Zabolotina 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):38–46. (In Russ.). Doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.
5. Androsova A. V., Orlova R. V., Ivanova A. K. et al. The role of some factors of systemic inflammation in the course of gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Pharmateca*. 2022;29(7):78–83. (In Russ.). Doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88.
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*. 2015;16(6):2245–2250. Doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2245.
7. Lee C. C., Huang C. Y., Lin Y. S. et al. Prognostic Performance of a New Staging Category to Improve Discrimination of Disease-Specific Survival in Nonmetastatic Oral Cancer // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2017;143(4):395–402. Doi: 10.1001/jamaoto.2016.3802.
8. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. 2014;36(9):1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.
9. Gao H., Gao Q., Sun J. Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Mucoepidermoid Carcinoma of Pediatrics: A Multicenter Study // *Front Pediatr*. 2020;8:96. Doi: 10.3389/fped.2020.00096.
10. Mikoshiba T., Ozawa H., Watanabe Y. et al. Prognostic Value of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Parotid Gland Carcinoma // *Laryngoscope*. 2021;131(3):E864–E869. Doi: 10.1002/lary.28934.
11. Patent No. 191011 U1 Russian Federation, IPC A61B 6/00. X-ray contrast coordinate grid for marking the surgical field in the maxillofacial region: No. 2019118150 / S. I. Kutukova, N. P. Belyak, D. A. Korzenev [et al.]. Appl. 06/10/2019 : publ. 07/18/2019; applicant Pavlov University. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU191011U1_20190718.
12. Kawakita D., Tada Y., Imanishi Y. et al. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan // *Oncotarget*. 2017;8(1):1083–1091. Doi: 10.18632/oncotarget.13565.
13. Kutukova S. I., Belyak N. P., Ivaskova Y. V. et al. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma // *Medical alphabet*. 2021;(10):28–34. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34.
14. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. 2014;36(9):1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

Информация об авторах

Кутукова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Беляк Наталья Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0402-6067; **Иваськова Юлия Владимировна**, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 7 (опухолей головы и шеи), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0814-7640; **Разумова Александра Ярославовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0415-3413; **Пахомова Наталья Васильевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9186-5277; **Фролов Николай Анатольевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5805-267X.

Information about authors

Kutukova Svetlana I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist of the Department № 10 (Antitumor Drug Therapy), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Belyak Natalia P.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist, Head of the Department № 10 (Antitumor Drug Therapy), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Ivaskova Julia V.**, Assistant of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist of the Department № 7 (Head and Neck Tumors), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0814-7640; **Razumova Alexandra Ya.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0415-3413; **Pakhomova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9186-5277; **Frolov Nikolai A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5805-267X.