

**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВИННИЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ІГОРОВИЧ

УДК 616.24–006+618.19–006–033.2]–092.6–07–085.277(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ
ПРЕДИКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ
НЕДРІБНОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНЬ ТА HER2-ПОЗИТИВНОМУ
РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**14.01.07 – онкологія
22 – охорона здоров'я
222 – медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

----- О. І. Винниченко

Київ–2025

АНОТАЦІЯ

Винниченко О. І. Клініко-патологічні та молекулярно-генетичні предиктори ефективності таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень та HER2-позитивному раку грудної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Сумський державний університет МОН України. – Суми, 2025.

Дисертація присвячена вивченню клініко-патологічних особливостей організму пацієнтів, молекулярно-генетичних, морфологічних та імуногістохімічних властивостей пухлини та пухлинного мікрооточення, які впливають на ефективність таргетної терапії та виживаність хворих на недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) та HER2-позитивний рак грудної залози (РГЗ).

Для проведення дослідження було залучено 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ, 109 хворих з метастатичним НДКРЛ (мНДКРЛ) та 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. У роботі використані методи дослідження: клінічний, лабораторний, інструментальний, гістологічний, імуногістохімічний, молекулярно-генетичний, інформаційно-аналітичний та статистичний аналіз даних.

У дисертаційній роботі представлені узагальнені результати дослідження клініко-патологічних факторів на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення, які стосуються прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на НДКРЛ та РГЗ шляхом виявлення впливу морфологічних та молекулярно-генетичних особливостей на виживаність пацієнтів. Також у роботі оцінено потенційні мішені для проведення таргетної терапії.

НДКРЛ та РГЗ є найбільш поширеними злоякісними новоутвореннями в усьому світі, включаючи Україну. Ці захворювання мають унікальні біологічні властивості, які впливають на ефективність лікування та прогноз.

Таргетна терапія значно покращила виживаність, проте не всі пацієнти отримують терапевтичний ефект.

За період з 2014 по 2019 рр. захворюваність на рак легень в Україні та Сумській області серед чоловіків та жінок перебувала на стабільному рівні. З 2020 по 2023 рр. захворюваність зменшилася у 1,4 раза у жінок та у 1,5 раза у чоловіків. На Сумщині у 2 рази збільшилася частка пацієнтів з невідомою стадією раку легень. Аналогічна епідеміологічна тенденція спостерігалася для РГЗ. З 2014 по 2019 рр. коливання показників перебувало у межах 10 %. Проте, з 2020 по 2023 рр. спостерігалось значне коливання показників захворюваності та стрімке зниження показників смертності від РГЗ як у жінок в Україні, так і в Сумській області. Порівняно з 2019 р. в 2020 р. відбулося зниження захворюваності на 17,8 % в Сумській області та 11,2 % в Україні. У 2022 р. захворюваність на РГЗ досягла своїх мінімальних значень. В Україні з 2020 р. внаслідок COVID-19 та війни спостерігається зменшення кількості хворих на рак легень та РГЗ, що, швидше за все, пов'язано з недостатньою діагностикою та значним посиленням процесів міграції.

На перебіг злоякісного новоутворення та ефективність таргетної терапії потенційно впливає велика кількість факторів, які обумовлені властивостями організму пацієнта, особливостями пухлини та пухлинного мікрооточення. У даному дослідженні було вивчено вплив індексу маси тіла (ІМТ) на ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії у хворих з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом. Встановлено, що конституція тіла не впливає на ризик розвитку ускладнень. Загальна виживаність (ЗВ) здебільшого залежала від статі та кількості тромбоцитів крові. Жіноча стать та базовий рівень тромбоцитів менше 280 г/л асоціювалися з кращим прогнозом.

Для хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ ІМТ виявився незалежним прогностичним фактором. Ожиріння було асоційоване із кращою ЗВ, проте не впливало на виживаність без прогресування (ВБП). Гормон-негативний HER2-позитивний РГЗ та висока експресія Ki67 найчастіше реєстрували у пацієнтів з нормальною масою тіла. Крім ІМТ, незалежними

предикторами позитивного прогнозу визначено метастазування в кістки (порівняно з метастазами в інші органи) та наявність високо- та помірно диференційованих пухлин.

Проліферацію, виживаність злоякісних клітин та неоангіогенез все частіше пов'язують із наявністю хронічного системного запалення низького ступеня, яке стимулює розвиток імуносупресивного фенотипу, порушує адаптивні імунні відповіді та сприяє прогресуванню злоякісних пухлин. В даному дисертаційному дослідженні оцінено вплив маркерів запалення на ефективність таргетної терапії. У хворих на НДКРЛ були вивчені такі індекси запалення: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (PLR), індекс запалення прогресуючого раку легень (ALI), прогностичний індекс харчування (PNI), індекс системного запалення (SII) та шкала гемоглобіну, альбуміну, лімфоцитів і тромбоцитів (HALP). SII визначений незалежним предиктором ефективності терапії бевацизумабом або інгібіторами тирозинкінази, що впливає на ВБП та ЗВ у хворих з мНДКРЛ. Крім SII, прогностичними факторами ідентифіковані статус паління та категорія N. Пацієнти, хворі на мНДКРЛ, що були теперішніми або колишніми курцями, а також ті, у яких категорія була N 2 або 3, мали гіршу ВБП та ЗВ.

У хворих на РГЗ оцінювали NLR, PLR, MLR та загальноімунне запальне значення (PIV). PLR та застосовувана схема терапії трастузумабом мали прогностичну цінність для оцінки ефективності терапії трастузумабом метастатичного HER2-позитивного РГЗ. Низький PLR порівняно з високим та поєднання трастузумабу та хіміотерапії порівняно з монотерапією трастузумабом забезпечували кращу ВБП та ЗВ. Ці фактори визначені як предиктори ефективності таргетної терапії.

Важливим інструментом аналізу генетичних змін у пухлинних клітинах НДКРЛ є мутаційний профіль. Генетичні зміни, такі як мутації, делеції та ампліфікації призводять до прогресування захворювання, можуть змінювати пухлинне мікрооточення та обумовлюють чутливість до лікування. У поточному дослідженні молекулярно-генетичне профілювання, виконане методом

секвенування наступного покоління продемонструвало, що 11 із 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ є носіями драйверних мутацій EGFR (4,76 %), KRAS (16,66 %), ALK (2,38 %) та BRAF (2,38 %). До 7 із 11 потенційно може бути застосована таргетна терапія. Було встановлено, що кількість випадків драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили, була значно вищою, ніж у колишніх або теперішніх курців ($p=0,046$).

Крім класичних мутацій, характерних для НДКРЛ та РГЗ, головним гравцем, відповідальним за канцерогенез, є ген-супресор TP53. Мутацію гена TP53 мали 45,2 % пацієнтів з НДКРЛ, 25,0 % – з аденокарциномами та 63,6 % – з плоскоклітинними карциномами легень. Плоскоклітинні карциноми легень частіше несли мутацію у гені TP53, ніж аденокарциноми ($p=0,012$). В досліджуваній когорті кращу безрецидивну виживаність (БРВ) мали пацієнти з плоскоклітинними карциномами та мутантним p53 (Log-rank $p=0,0490$), що свідчить про відсутність негативного впливу мутації в гені TP53 та відсутність прогностичного значення.

Мутацію гена TP53 мали 64,1 % хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Серед пацієнтів з диким типом TP53 переважав гормон-позитивний HER2-позитивний РГЗ ($p=0,005$). Кращу ЗВ мали пацієнти з диким типом TP53 та гормон-позитивним HER2-позитивним РГЗ. Пацієнти з мутантним TP53, що отримували комбінацію трастузумабу та хіміотерапії, мали кращу ЗВ порівняно з тими, хто отримував монотерапію трастузумабом (Log-rank $p=0,0063$). Наявність мутації у гені TP53 була оцінена як предиктор ефективності комбінації таргетної терапії з хіміотерапією. Незважаючи на виявлену закономірність, незалежними прогностичними факторами кращої ЗВ хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ були визначені гормон-позитивний HER2-позитивний РГЗ ($p=0,013$), застосування комбінації трастузумабу та хіміотерапії ($p=0,005$) також відсутність мутації в гені TP53 ($p=0,001$).

Перспективним напрямом таргетної терапії визначений вплив на транскрипційні фактори, зокрема на ген STAT6, що відіграє центральну

регуляторну функцію у експресії генів. Високу експресію STAT6 ідентифіковано у 50 % хворих на НДКРЛ. Встановлено, що у плоскоклітинних карциномах гіперекспресія STAT6 зустрічається достовірно частіше, ніж у аденокарциномах ($p < 0,0001$). Запальний імунний фенотип був більш характерний для аденокарцином, імунне виключення – для плоскоклітинних карцином. Метастазування у регіонарні лімфатичні вузли було асоційоване із фенотипом імунного виключення і опосередковане високою інфільтрацією макрофагами M2 пухлинної стромі. Жіноча стать ($p = 0,040$), високий рівень експресії цитотоксичних Т-лімфоцитів у пухлинних острівцях ($p = 0,024$) та низька експресія STAT6 ($p = 0,006$) визначені незалежними предикторами кращої БРВ. Для ЗВ, крім означених факторів, позитивним прогностичним фактором була низька експресія макрофагів M2 в пухлинній стромі.

Серед хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, негативну експресію STAT6 мали 9,0 % пацієнтів. Негативна експресія STAT6 асоціювалася із резистентністю до трастузумабу та гіршою ВБП та ЗВ. Проте, STAT6 не був визначений незалежним предиктором виживаності.

Підходи, які зосереджені на впливі на пухлинне мікрооточення та подолання імунологічної резистентності, вважаються найбільш перспективними для покращення контролю над захворюванням та подовження виживаності. У поточному дослідженні вивчалися імунні клітини пухлинного мікрооточення. Встановлено, що важливу роль у прогресуванні НДКРЛ відіграють асоційовані з пухлиною макрофаги. Чоловіки порівняно з жінками мали більшу кількість макрофагів M1 у пухлинних острівцях ($p = 0,0192$) та стромі ($p = 0,0226$) НДКРЛ. Паління було асоційоване з більшою кількістю макрофагів M1 в острівцях ($p = 0,0485$). У плоскоклітинних карциномах порівняно з аденокарциномами виявлена більша загальна кількість макрофагів M2 ($p = 0,0343$), особливо в пухлинній стромі ($p = 0,0006$). Висока інфільтрація макрофагами M1 пухлинних острівців була асоційована з кращою БРВ ($p = 0,002$). Низька загальна кількість макрофагів M2 ($p = 0,040$) та їх низька експресія у стромі ($p = 0,030$) були

асоційовані з кращою ЗВ у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ. Макрофаги типу M2 оцінено як перспективну мішень для таргетної терапії.

Висока експресія макрофагів M2 визначена предиктором низької ВБП ($p=0,004$) та ЗВ ($p=0,001$) у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Експресія макрофагів M1 не продемонструвала прогностичного значення. Крім низької експресії макрофагів M2, прогностичним фактором кращої виживаності було застосування гормональної терапії для лікування гормон-позитивного HER2-позитивного РГЗ. Макрофаги M2 ідентифікували як прогностичний фактор ефективності таргетної терапії HER2-позитивного РГЗ.

Більшість лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, представлені Т-ефекторними (CD8+) та регуляторними Т-клітинами (Foxp3+), які мають різне прогностичне значення. Під час дослідження пухлинної тканини НДКРЛ було визначено, що пацієнти з низьким та високим Foxp3+ не мають статистично достовірних відмінностей у БРВ (Log-rank $p=0,1817$) та ЗВ (Log-rank $P=0,3944$). Експресія Foxp3+ в аденокарциномах та плоскоклітинних пухлинах не відрізнялася та не була пов'язана із клініко-патологічними характеристиками. Пластичність та гетерогенність регуляторних Т-клітин обумовлювала невідповідність між експресією Foxp3+ та виживаністю пацієнтів, тому, за висновками дослідження, даний біомаркер не рекомендувалося розглядати як потенційну терапевтичну мішень.

У хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ висока експресія Foxp3+ була асоційована з кращою ВБП та ЗВ. Серед пацієток з високою експресією Foxp3+ переважали особи молодше 50 років ($p=0,0423$), а також ті, що мали естроген-негативний РГЗ ($p=0,023$). Високу експресію визначено як позитивний предиктор ефективності терапії трастузумабом.

Метаболізм глюкози тісно пов'язаний зі станом імунних клітин мікрооточення пухлини, ростом та метастазуванням пухлини. Проте у поточному дослідженні трансмембранний транспортер глюкози 1 (GLUT1) не показав прогностичного значення у хворих на НДКРЛ. Гіперекспресія GLUT1 була значною мірою пов'язана із плоскоклітинними карциномами легень ($p=0,0001$).

Вищу експресію GLUT1 зареєстровано у пацієнтів молодше 60 років ($p=0,0089$) та пацієнтів з категоріями T1a–2a ($p=0,004$). Експресія GLUT1 не корелювала з БРВ та ЗВ у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ, що не дозволило визначити його як перспективний біомаркер таргетної терапії.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, HER2-позитивний рак грудної залози, секвенування наступного покоління, таргетна терапія, трастузумаб, предиктори, загальна виживаність, асоційовані з пухлиною макрофаги, TP53, STAT6, GLUT1, Foxp3.

SUMMARY

Vynnychenko O. I. Clinicopathological and molecular genetic predictors of the effectiveness of non-small cell lung cancer and HER2-positive breast cancer targeted therapy. – Manuscript.

The thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in the speciality 14.01.07 – Oncology. – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. – Sumy, 2025.

The dissertation is devoted to the study of the clinical and pathological features of the patient's body, molecular genetic, morphological and immunohistochemical properties of the tumour and tumour microenvironment, which affect the effectiveness of targeted therapy and survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and HER2-positive breast cancer (BC).

Forty-two patients with radically treated NSCLC, 109 patients with metastatic NSCLC (mNSCLC) and 78 patients with metastatic HER2-positive BC were involved in the study. The research methods such as clinical, laboratory, instrumental, histological, immunohistochemical, molecular genetic, information-analytical and statistical data analysis were used.

The dissertation presents the generalized results of the study of clinicopathological factors at the level of the organism, tumour and tumour microenvironment, which relate to the prediction of the effectiveness of targeted therapy in patients with NSCLC and BC by identifying the influence of morphological and molecular genetic features on patient survival. The work also assessed potential targets for targeted therapy.

NSCLC and BC are the most common malignant neoplasms worldwide, including in Ukraine. These diseases have unique biological properties that impact on the effectiveness of treatment and prognosis. Targeted therapy has significantly improved survival, but not all patients receive a therapeutic effect.

During the period from 2014 to 2019, the incidence of lung cancer in Ukraine and the Sumy region among men and women was at a stable level. From 2020 to 2023,

the incidence decreased by 1,4 times in women and 1,5 times in men. In the Sumy region, the proportion of patients with an unknown stage of lung cancer increased by 2 times. A similar epidemiological trend was observed for BC. From 2014 to 2019, the fluctuation of indicators was within 10 %. However, from 2020 to 2023, there was a significant fluctuation in the incidence rates and a rapid decrease in mortality rates from BC in both women in Ukraine and the Sumy region. Compared to 2019, in 2020, there was a decrease in the incidence rate by 17,8 % in the Sumy region and 11,2 % in Ukraine. In 2022, the incidence of BC reached its minimum value. In Ukraine, since 2020, as a result of COVID-19 and the war, there has been a decrease in the number of patients with lung cancer and BC, which is most likely due to insufficient diagnostics and a significant increase in migration processes.

The effectiveness of targeted therapy are potentially influenced by many factors that are determined by the properties of the patient's body, the characteristics of the tumour and the tumour microenvironment. This study examined the effect of body mass index (BMI) on the risk of thromboembolism, bleeding, and hypertension in patients with mNSCLC treated with bevacizumab. It was found that body composition did not affect the risk of complications. Overall survival (OS) was largely dependent on gender and platelet count. Female gender and baseline platelet count less than 280 g/L were associated with a better prognosis.

For patients with metastatic HER2-positive BC, BMI was an independent prognostic factor. Obesity was associated with better OS, but did not affect progression-free survival (PFS). Hormone-negative HER2-positive BC and high Ki67 expression were most often registered in patients with normal body weight. In addition to BMI, bone metastasis (compared to metastases to other organs) and the presence of well- and moderately differentiated tumours were identified as independent predictors of a favourable prognosis.

Proliferation, survival of malignant cells and neoangiogenesis are increasingly associated with chronic low-grade systemic inflammation, which stimulates the development of an immunosuppressive phenotype, disrupts adaptive immune responses and promotes the progression of malignant tumours. This dissertation study

assessed the impact of inflammatory markers on the effectiveness of targeted therapy. The following inflammatory indices were studied in patients with NSCLC: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), advanced lung cancer inflammation index (ALI), nutritional prognostic index (PNI), systemic inflammation index (SII), and haemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score. SII was identified as an independent predictor of the efficacy of bevacizumab or tyrosine kinase inhibitor therapy, affecting PFS and OS in patients with mNSCLC. In addition to SII, smoking status and N category were identified as prognostic factors. Patients with mNSCLC who were current or former smokers and whose N category was 2 or 3 had worse PFS and OS.

In patients with BC, NLR, PLR, MLR, and the immune inflammatory value (PIV) were evaluated. PLR and the trastuzumab regimen used were predictive of the efficacy of trastuzumab therapy in metastatic HER2-positive BC. Low PLR compared to high PLR and trastuzumab and chemotherapy combination to compare with trastuzumab monotherapy provided better PFS and OS. These factors have been identified as predictors of the efficacy of targeted therapy.

Mutational profiling is an important tool for analyzing genetic alterations in NSCLC. Genetic alterations such as mutations, deletions, and amplifications lead to disease progression, can alter the tumour microenvironment, and determine treatment sensitivity. In the current study, molecular genetic profiling performed by next-generation sequencing demonstrated that 11 of 42 patients with radically treated NSCLC harboured driver mutations in EGFR (4,76 %), KRAS (16,66 %), ALK (2,38 %), and BRAF (2,38 %). 7 of 11 could be treated with targeted therapy. It was found that the number of driver mutations in patients who had never smoked was significantly higher than in former or current smokers ($p=0,046$).

In addition to the classical mutations characteristic of NSCLC and BC, the leading player responsible for carcinogenesis is the TP53 suppressor gene. 45,2 % of patients with NSCLC, 25,0 % with adenocarcinomas and 63,6 % with squamous cell carcinomas of the lung had a TP53 gene mutation. Squamous cell carcinomas of the lung carried a mutation in the TP53 gene more often than adenocarcinomas ($p=0,012$).

In the studied cohort, patients with squamous cell carcinomas and mutant p53 had a better recurrence-free survival (RFS) (Log-rank $p=0,0490$), which indicates the absence of an adverse effect of the mutation in the TP53 gene and the absence of prognostic significance.

64,1 % of patients with metastatic HER2-positive BC had a TP53 gene mutation. Among patients with wild-type TP53, hormone-positive HER2-positive BC prevailed ($p=0,005$). Patients with wild-type TP53 and hormone-positive HER2-positive BC had better OS. Patients with mutant TP53 who received a combination of trastuzumab and chemotherapy had better OS than those who received trastuzumab monotherapy (Log-rank $p=0,0063$). The presence of a mutation in the TP53 gene was evaluated as a predictor of the effectiveness of the combination of targeted therapy with chemotherapy. Despite the revealed pattern, independent prognostic factors for better OS in patients with metastatic HER2-positive BC were hormone-positive HER2-positive BC ($p=0,013$), the use of a combination of trastuzumab and chemotherapy ($p=0,005$) and the absence of the TP53 gene mutation ($p=0,001$).

A promising direction of targeted therapy is the influence on transcription factors, particularly the STAT6 gene, which plays a central regulatory function in gene expression. High expression of STAT6 was identified in 50 % of patients with NSCLC. It was found that in squamous cell carcinomas, STAT6 overexpression occurs significantly more often than in adenocarcinomas ($p<0,0001$). The inflammatory immune phenotype was more characteristic of adenocarcinomas, immune exclusion - for squamous cell carcinomas. Metastasis to regional lymph nodes was associated with the immune exclusion phenotype and mediated by high infiltration of M2 macrophages of the tumour stroma. Female gender ($p=0,040$), high expression of cytotoxic T lymphocytes in tumor islets ($p=0,024$), and low expression of STAT6 ($p=0,006$) were identified as independent predictors of better RFS. For OS, in addition to the listed factors, a favorable prognostic factor was a low expression of M2 macrophages in the tumor stroma. Among patients with metastatic HER2-positive BC, 9,0 % had a negative expression of STAT6. Negative expression of STAT6 was associated with resistance to trastuzumab and worse PFS and OS.

Approaches focusing on the impact on the tumor microenvironment and overcoming immunological resistance are considered the most promising for improving disease control and prolonging survival. The current study examined immune cells in the tumor microenvironment. Tumor-associated macrophages played an essential role in the progression of NSCLC. Men had higher numbers of M1 macrophages in tumor islets ($p=0,0192$) and stroma ($p=0,0226$) of NSCLC compared to women. Smoking was associated with higher numbers of M1 macrophages in islets ($p=0,0485$). Squamous cell carcinomas had higher total numbers of M2 macrophages ($p=0,0343$), especially in the tumor stroma ($p=0,0006$). High M1 macrophage infiltration of tumor islets was associated with better PFS ($p=0,002$). The low total number of M2 macrophages ($p=0,040$) and their low expression in the stroma ($p=0,030$) were associated with better OS in radically treated patients with NSCLC. M2 macrophages are considered a promising target for targeted therapy.

High expression of M2 macrophages was identified as a predictor of poor PFS ($p=0,004$) and OS ($p=0,001$) in patients with metastatic HER2-positive BC. Expression of M1 macrophages did not demonstrate prognostic significance. In addition to the low expression of M2 macrophages, a predictive factor for better survival was using hormonal therapy to treat hormone-positive HER2-positive BC. M2 macrophages were identified as a prognostic factor for the effectiveness of targeted therapy for HER2-positive BC. Most tumor-infiltrating lymphocytes are represented by cytotoxic T-cells (CD8+) and regulatory T-cells (Foxp3+), which have different prognostic significance. After investigation of NSCLC tumor tissue, it was determined that patients with low and high Foxp3+ did not have statistically significant differences in RFS (Log-rank $p=0,1817$) and OS (Log-rank $p=0,3944$). Foxp3+ expression in adenocarcinomas and squamous cell tumors did not differ and was not associated with clinicopathological characteristics. The plasticity and heterogeneity of regulatory T cells caused the discrepancy between Foxp3+ expression and patient survival; therefore, according to the study's conclusions, this biomarker was not recommended as a potential therapeutic target. In patients with metastatic HER2-positive BC, high Foxp3+ expression was associated with better PFS and OS. Patients with high Foxp3+ expression were more

likely to be younger than 50 ($p=0,0423$) and to have estrogen-negative HER2-positive BC ($p=0,023$). High expression was identified as a positive predictor of the efficacy of trastuzumab therapy.

Glucose metabolism is closely related to the state of immune cells in the tumor microenvironment, tumor growth, and metastasis. However, in the current study, glucose transmembrane transporter 1 (GLUT1) did not show prognostic significance in patients with NSCLC. GLUT1 overexpression was significantly associated with squamous cell carcinomas of the lung ($p=0,0001$). Higher GLUT1 expression was reported in patients younger than 60 ($p=0,0089$) and patients with T1a–2a categories ($p=0,004$). GLUT1 expression did not correlate with RFS and OV in radically treated patients with NSCLC, which did not allow it to be identified as a promising biomarker for targeted therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, HER2-positive breast cancer, next-generation sequencing, targeted therapy, trastuzumab, predictors, overall survival, tumor-associated macrophages, TP53, STAT6, GLUT1, Foxp3.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз Scopus або Web of Science

1. Smorodska OM, Moskalenko YuV, Vynnychenko IO, Vynnychenko OI, Kostuchenko VV. Modern vector in treatment of patients with lung cancer: tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutations (literature review.) *Medicni perspektivi*. 2021; 26(2): 4–11. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

2. Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023; 11(3): 214–223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

3. Vynnychenko OI, Lakhtaryna RY, Moskalenko YV. Breast cancer in Ukraine during the last decade. *Світ медицини та біології*. 2024; 90(4): 30–33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33. *(Особистий внесок здобувача: виконано аналіз епідеміологічних даних, написаний текст статті.)*

4. Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(2): 345–352. doi: 10.15421/022449. *(Особистий внесок здобувача: виконано аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

5. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024; 32(3): 363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-

376. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, аналіз первинної медичної документації, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

6. Vynnychenko O, Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 12(4): 1007–1017. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2024>. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, відібрані пацієнти, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

7. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4): 504–517. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517>. *(Особистий внесок здобувача: здійснено відбір зразків пухлинної тканини, аналіз отриманих даних, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

8. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Yazykov O, Tymchenko I, Seleznev O, Sulaieva O, Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024; 15(4): 868–874. doi: 10.15421/0224125. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, добір пацієнтів, відбір пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання статті.)*

9. Vynnychenko O, Moskalenko Yu, Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025; 13(1): 245–256. doi.org/10.21272/eumj.2025. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, виконано аналіз результатів імуногістохімічного дослідження, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

10. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025; 16(1): e25003. doi:10.15421/0225003. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

11. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell lung cancer. *Reports of Morphology*. 2025; 31(1): 37–44. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, виконано аналіз результатів імуногістохімічного дослідження, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

12. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025; 33(1): 30–41. doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.29-40. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

13. Vynnychenko O, Moskalenko R. Lung cancer in Ukraine. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025; 2(40): 6–13. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.01. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*

14. Vynnychenko O, Moskalenko R. The impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. *Одеський медичний журнал*. 2025; 192(1): 36–40. doi https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-7. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України

15. Винниченко ОІ, Привалова АО, Смородська ОМ, Винниченко ОІ, Москаленко ЮВ. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури.) Art of Medicine. 2018; 1(5): 85–91. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

16. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Сердюк МЮ, Винниченко ОІ. Особливості диференціальної діагностики доброякісних пухлин легень та її значення для вибору хірургічної тактики. Клінічна хірургія. 2018; 85(4): 67–70. doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.67. *(Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних.)*

17. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Москаленко РА, Піддубний АМ. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легень після лікування атезолізумабом. Клінічна онкологія. 2019; 9(1): 55–57. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146. *(Особистий внесок здобувача: виконано біопсію, написані окремі розділи статті, сформульовані висновки.)*

18. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Сердюк МЮ, Терновенко ОА. Перспективи застосування найсучасніших методів діагностики раку легень. Лікарська справа. 2019; 4: 3–7. doi.org/10.31640/JVD.4.2019(1.) *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

19. Moskalenko YV, Vynnychenko IO, Smorodska OM, Vynnychenko OI, Moskalenko RA. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. Лікарська справа. 2019; 5–6: 40–45. doi.org/10.31640/JVD.4.2019. *(Особистий внесок здобувача: проведений аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

20. Смородська ОМ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Привалова АО, Костюченко ВВ. Поширеність раку легень: від локального до глобального. Art of Medicine. 2021; 2(18): 116–123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116. *(Особистий внесок здобувача: проведена робота з даними Національного канцер-реєстру України.)*

21. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Denysenko AP, Moskalenko RA. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Art of Medicine. 2024; 32(4): 12–19. doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12. *(Особистий внесок здобувача: виконаний аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

22. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Derevianko TV, Moskalenko RA. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(4): 74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

23. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine». 2024; 32(4(51)): 495–504. doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

24. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Yazykov OV, Seleznev OO, Sulaieva OM, Moskalenko RA. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. Reports of Morphology. 2024; 30(4): 21–28. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

25. Vynnychenko O, Kovchun V. Successful treatment of metastatic lung adenocarcinoma with Lazertinib: a case report. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(2): 133–136. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20. *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки.)*

26. Vynnychenko OI, Moskalenko RA. Are Alectinib-induced myalgia and elevation creatinine phosphokinase predictors of high recurrence-free survival? Case report. Art of Medicine. 2024; 2(30): 140–143. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.140. *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки.)*

27. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. Art of Medicine. 2025; 33(1): 25–32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25. *(Особистий внесок здобувача: розроблений дизайн дослідження, виконане імуногістохімічне дослідження, аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

28. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Особливості метастазування в кістки скелету у пацієнтів, хворих на рак легенів. IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 21–22 квітня 2016 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2016; 2: 270.

29. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Таргетна терапія немілоклітинного раку легень. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду.) 26–28 травня 2016 р., м. Київ. Український радіологічний журнал. 2016; дод. 1: 228.

30. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) серед жінок Сумської області за період 2012–2016 рр. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної

медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 323–324.

31. Привалова АО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легенів. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 343.

32. Pryvalova A, Kostiuhenko V, Vynnychenko I, Vynnychenko O, Moskalenko Y. TP53 and PIC3CA gene mutations as targets for circulating tumor DNA detection in colorectal and breast cancer patients. 79th International Scientific Conference of the University of Latvia. January–April 2021, Riga. Medicina (Kaunas.) 2021; 57(Suppl. 1): 25.

33. Никітін ІІ, Винниченко ІО, Винниченко ОІ, Кадурін ММ. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні рака легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokiv.org>.

34. Vynnychenko OI, Moskalenko RA, Kozakov DS, Livshun SS, Sulaieva OM. Next-generation sequencing is a prerequisite for personalized lung cancer treatment. BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolymers and Cell. 2024; 40(3): 202. doi: 10.7124/bc.000ACA.

35. Винниченко О, Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ, 2024: 219–220.

36. Винниченко О, Москаленко Р. Розподіл макрофагів M1 та M2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень.

Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 28–29.

37. Москаленко Ю, Винниченко О, Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 14 листопада 2024 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2024: 71.

38. Винниченко О. Роль мутантного p53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 53–54.

39. Vynnychenko O, Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. 7th International Mediterranean Scientific Research Congress. 2025 January 9–11, Valencia. University of Valencia, 2025: 64.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

40. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Тарасенко СВ, Винниченко ОІ, Пустовгар ЛГ, Смородська ОМ, Сердюк МІО. Аналіз поширеності раку легенів серед жінок Сумської області. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(3): 881–890.

41. Сулаєва О, Потоцька О, Козаков Д, Лівшун С, Панько М, Винниченко О, Москаленко Ю, Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Практична онкологія. 2024; 7(1): 27–35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	27
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ ТА HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	
1.1. Роль секвенування наступного покоління для діагностики раку легень.....	40
1.2. Біологічні механізми резистентності до трастузумабу.....	50
1.3. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії.....	67
1.3.1. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії HER2-позитивного РГЗ.....	67
1.3.2. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії НДКРЛ.....	71
1.4. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на НДКРЛ та РГЗ.....	74
1.4.1. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на НДКРЛ.....	74
1.4.2. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на РГЗ.....	78
1.5. Пухлинне мікрооточення як детермінанта виникнення, біологічної поведінки та прогресування раку легень та раку грудної залози.....	83

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	90
2.1. Характеристика обстежених хворих та дизайн дослідження..	91
2.1.1. Характеристика хворих з радикально пролікованим НДКРЛ.....	91
2.1.2. Характеристика хворих з метастатичним НДКРЛ.....	95
2.1.3. Характеристика хворих з метастатичним HER2- позитивним РГЗ.....	99
2.2. Гістологічний метод дослідження.....	104
2.3. Імуногістохімічний метод дослідження пухлинної тканини...	104
2.4. Молекулярно-генетичний метод: секвенування наступного покоління.....	107
2.5. Лабораторний метод.....	108
2.6. Клінічний метод.....	109
2.7. Інструментальний метод.....	109
2.8. Інформаційно-аналітичний метод.....	110
2.9. Статистичний метод.....	110

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ ТА ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ.....	112
3.1. Захворюваність на рак легень в Сумській області та Україні..	112
3.2. Захворюваність на рак грудної залози в Сумській області та Україні.....	117

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТА НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ.....	123
4.1. Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії НДКРЛ.....	123

4.2. Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії РГЗ.....	127
4.3. Маркери запалення як предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ.....	134
4.4. Маркери запалення як предиктори ефективності таргетної терапії РГЗ.....	141

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ

ВЛАСТИВОСТЕЙ ПУХЛИНИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАРГЕТНОЇ

ТЕРАПІЇ.....	148
5.1. Дослідження мутаційного профілю хворих на НДКРЛ.....	148
5.2. Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на НДКРЛ.	153
5.3. Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на РГЗ.....	161
5.4. STAT6 як біомаркер несприятливого прогнозу у хворих на НДКРЛ.....	168
5.5. STAT6 як біомаркер резистентності до трастузумабу.....	178

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИН ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ

ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОМАРКЕРІВ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ.....	187
6.1. Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на НДКРЛ.....	187
6.2. Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на РГЗ.....	196
6.3. Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на НДКРЛ.....	202
6.4. Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на РГЗ.....	207
6.5. Особливості метаболізму НДКРЛ та його вплив на виживаність хворих.....	211

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ

ДОСЛІДЖЕНЬ..... 221

ВИСНОВКИ..... 286

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 291

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 293

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ

ДИСЕРТАЦІЇ..... 372

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ..... 380

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ..... 382

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ADCC – антитілозалежна клітинна цитотоксичність

ALI – індекс запалення прогресуючого раку легень

BCSCs – стовбурова клітина раку грудної залози

CDK – циклінзалежна кіназа

CDK12 – циклінзалежна кіназа 12

CHI3L1 – хітиназа 3-подібна 1

DARPP-32 – циклічний АМФ-регульований фосфопротейн 32

DS-8201 – трастузумаб дерукстекан

EAp53 – еволюційна дія p53

ECD – екстрацелюлярний домен

ECOG – Східна кооперативна онкологічна група

ENPP1 – ектонуклеотидпірофосфатаза-фосфодіестераза 1

EPHA5 – рецепторна тирозинкіназа 5

ER – рецептор естрогена

ESMO – Європейське товариство клінічних онкологів

FASN – синтаза жирних кислот

FcRn – головний комплекс гістосумісності рецептор класу I

FDA – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)

FISH – флуорисцентна гібридизація *in situ*

Foxp3 – фактор транскрипції Forkhead box P3

GLUT – транспортер глюкози

HALP – шкала гемоглобіну, альбуміну, лімфоцитів і тромбоцитів

HER2 – рецептор епідермального фактора росту людини 2

HIF-1 α – індукований гіпоксією фактор-альфа

HR- – гормон-рецептор негативні пухлини

HR – коефіцієнт ризику

HR+ – гормон-рецептор позитивна пухлина
 HSF1 – фактор теплового шоку 1
 HSP-90 – інгібітор білка теплового шоку
 IFN γ – інтерферон γ
 IGF-1R – інсуліноподібний фактор росту 1
 IL – інтерлейкін
 LDH-A – лактатдегідрогеназа A
 MLR – співвідношення моноцитів до лімфоцитів
 NCCN – Національна комплексна онкологічна мережа
 NGS – секвенування наступного покоління
 NK-клітина – природна клітина кілер
 NLR – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів
 OXPHOS – окисне фосфорилування
 p95HER2 – карбоксикінцевий фрагмент HER2
 PD-1 – програмована клітинна смерть білка 1
 PD-L1 – програмована клітинна смерть ліганду 1
 PI3K – фосфатидилінозитол 3-кіназа
 PIV – загальноімуное запальне значення
 PLR – співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів
 PNI – прогностичний індекс харчування
 PR – рецептор прогестерону
 RECIST – критерій оцінки відповіді при солідних пухлинах
 ROC – робоча характеристика приймача
 SII – індекс системного запалення
 STAT6 – сигнальний білок та активатор транскрипції 6
 T-DM1 – трастузумаб емтанзин
 Th1 – T-хелпер типу 1
 Th2 – T-хелпер типу 2
 TIGIT – T клітина до Ig і ITIM доменів
 TRAF6 – фактор некрозу пухлини рецептор-асоційований фактор 6

Treg – регуляторна Т-клітина

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

БРВ – безрецидивна виживаність

ВБП – виживаність без прогресування

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДІ – довірчий інтервал

ЗВ – загальна виживаність

ІГХ – імуногістохімія

ІЛР – індекс людського розвитку

ІМТ – індекс маси тіла

ІТК – інгібітори тирозинкінази

М1 – прозапальний макрофаг

М2 – протизапальний макрофаг

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

мНДКРЛ – метастатичний недрібноклітинний рак легень

мРГЗ – метастатичний рак грудної залози

НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень

РГЗ – рак грудної залози

РЛ – рак легені

рРГЗ – ранній рак грудної залози

СОКОЦ – Сумський обласний клінічний онкологічний центр

СумДУ – Сумський державний університет

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У 2022 р. у світі було зареєстровано 2,5 млн нових випадків раку легень (РЛ) та 2,3 млн випадків раку грудної залози (РГЗ), що посідають відповідно перше та друге місця у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення [71]. В Україні РЛ посідає перше місце в структурі захворюваності та смертності у чоловіків, а РГЗ – у жінок [535].

В останні два десятиліття спостерігається значний прогрес у медикаментозній терапії злоякісних новоутворень, зокрема таргетній терапії РЛ та РГЗ [585]. Порівняно із системною хіміотерапією, дія таргетних препаратів асоційована з меншим спектром токсичності та спрямована на специфічні генетичні біомаркери, що впливають на поділ, ріст та поширення злоякісних клітин [315]. Їх застосовують у пацієнтів з ранніми стадіями та IV стадією злоякісного новоутворення з метою радикального або паліативного лікування [122, 476]. До призначення таргетної терапії пухлинну тканину вивчають імуногістохімічними (ІГХ) та молекулярно-генетичними методами з метою виявлення специфічних рецепторів, драйверних мутацій та альтерацій генів, які є потенційними точками впливу таргетних препаратів [214]. Важливими перевагами таргетної терапії є сумісність з іншими протипухлинними препаратами, менша кількість побічних ефектів, прицільна дія на пухлину за мінімального впливу на здорові клітини, а також ефективність у пацієнтів з метастатичним процесом [501].

Таргетна терапія докорінно змінила парадигму лікування хворих з метастатичним недрібноклітинним раком легень (мНДКРЛ) та РГЗ. Майже 20 % злоякісних пухлин грудної залози пов'язані з гіперекспресією людського епідермального фактора росту 2 (HER2) [389]. З появою специфічних антитіл, націлених на протеїн HER2 (пертузумабу і трастузумабу), та кон'югатів антитіл з лікарськими засобами (трастузумабу дерукстекану, трастузумабу емтанзину) клінічні результати значно покращилися. Здебільшого пацієнти з ранніми стадіями повністю виліковуються. Проте, у пацієнтів з IV стадією злоякісного

новоутворення резистентність до лікування залишається основною невирішеною проблемою, яка потребує подальших досліджень [281].

Трастузумаб – це моноклональне антитіло, що зв’язується з рецептором HER2 на поверхні пухлинних клітин та проявляє антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Комбінування хіміотерапії з трастузумабом сприяло значному покращенню результатів лікування пацієнтів [364]. Проте, протягом першого року лікування у 70 % пацієнтів реєструють прогресування захворювання [602]. Трастузумаб є базовим препаратом, який широко застосовується для лікування HER2-позитивного РГЗ в Україні, тому вивчення предикторів ефективності таргетної терапії є першочерговим завданням.

За останні п'ять років зниження рівня смертності від раку легень було значно вищим, ніж зниження захворюваності серед чоловіків (5,0 % порівняно з 2,6 % щорічно) і жінок (4,3 % проти 1,1 % щорічно), що вказує на покращення 2-річної відносної виживаності на 1,4 % щорічно [276]. Краща виживаність здебільшого пов’язана з прогресом у лікуванні, зокрема широким застосуванням таргетної терапії. Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) складає близько 85 % усіх діагнозів раку легень та залишається однією з головних причин смертей, пов’язаних із раком, навіть за умов покращення діагностики та лікування. Через значну гетерогенність захворювання надзвичайно важливим є використання інноваційних стратегій для ефективного менеджменту та лікування [609].

Одним із базових препаратів, який використовують для лікування хворих з мНДКРЛ, є бевацизумаб. Бевацизумаб – це моноклональне антитіло проти судинного ендотеліального фактора росту А (VEGF-A), що було схвалене для першої лінії терапії рецидивуючого, місцево поширеного або мНДКРЛ. Бевацизумаб рекомендовано застосовувати у поєднанні з хіміотерапією на основі платини у пацієнтів з неплоскоклітинним НДКРЛ [432].

Таргетна терапія широко застосовується для лікування місцево поширеного та метастатичного раку легень. Керівництва NCCN рекомендують обов’язкове тестування на найбільш поширені генетичні мутації, зокрема EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET, RET та рівень експресії PD-L1

(програмованої клітинної смерті ліганду 1) [105]. Важливим інструментом аналізу генетичних змін у пухлинних клітинах НДКРЛ є мутаційний профіль [439]. Генетичні зміни, а саме мутації, делеції та ампліфікації, призводять до прогресування захворювання, можуть змінювати пухлинне мікрооточення та обумовлюють чутливість до лікування [286].

На перебіг злоякісного новоутворення та ефективність таргетної терапії потенційно впливає велика кількість факторів, обумовлених властивостями організму пацієнта, особливостями пухлини та пухлинного мікрооточення. Імунна система відіграє ключову роль у розвитку злоякісних новоутворень. Вплив на канцерогенез часто є парадоксальним. Деякі імунні клітини можуть розпізнавати та знищувати пухлинні клітини, тобто захищати організм пацієнта, тоді як інші сприяють уникненню від імунної відповіді [190]. Проліферацію, виживаність злоякісних клітин та неоангіогенез все частіше пов'язують із наявністю хронічного системного запалення низького ступеня, яке стимулює розвиток імуносупресивного фенотипу, порушує адаптивні імунні відповіді та сприяє прогресуванню злоякісних пухлин [359]. Білки гострої фази (наприклад, С-реактивний протеїн), запальні цитокіни, нейтрофіли, тромбоцити, лімфоцити та моноцити вважаються доступними та перспективними прогностичними маркерами, які дозволяють оцінити рівень системного запалення [94].

В останнє десятиліття в клінічній онкології все більше уваги приділяють ролі індексу маси тіла (ІМТ) в ефективності терапії та підвищенні виживаності пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями. Вплив ІМТ є неоднозначним і може залежати від типу раку [553], стадії захворювання [434], віку пацієнта [325] та застосовуваних терапевтичних режимів [557].

Вивчення механізмів резистентності обумовлює значний інтерес до мутаційних профілів НДКРЛ та РГЗ, які сприяють розробці нових терапевтичних підходів. Розуміння молекулярного профілювання має важливе значення для розвитку прецизійної онкології та дає надію на підвищення рівня виживаності та якості життя пацієнтів [622]. Крім класичних мутацій, характерних для НДКРЛ та РГЗ, головним гравцем, відповідальним за канцерогенез, є ген-супресор TP53.

Діючи як фактор транскрипції, білок p53 бере участь у багатьох клітинних процесах, включаючи репарацію ДНК, контроль клітинного циклу, аутофагію, апоптоз, старіння [563], а також може виступати предиктором ефективності таргетної терапії [155]. Перспективним напрямом таргетної терапії є вплив на транскрипційні фактори, зокрема на ген STAT6, що розташований на хромосомі 12q і забезпечує продукування білків, які відіграють центральну регуляторну функцію в експресії генів [302].

Підходи, які зосереджені на впливі на пухлинне мікрооточення та подолання імунологічної резистентності, вважаються найбільш перспективними для покращення контролю над захворюванням та подовження загальної виживаності [125]. Ефективність таргетної терапії може значною мірою залежати від пухлинного мікрооточення. Більшість лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, представлені Т-ефекторними та Т-регуляторними клітинами, які мають різне прогностичне значення [182]. Крім того, важливу роль у прогресуванні захворювання відіграють асоційовані з пухлиною макрофаги. Вони складають переважну більшість серед імунних клітин, що інфільтрують солідні пухлини та демонструють значну неоднорідність та високу пластичність [127].

Отже, НДКРЛ та РГЗ є гетерогенними захворюваннями з унікальними біологічними властивостями. Незважаючи на значний обсяг знань про молекулярно-генетичні особливості пухлин та клітини пухлинного мікрооточення, немає однозначної відповіді щодо їх прогностичного значення та впливу на ефективність таргетної терапії. Крім того, відсутні критерії, за якими можна було б ідентифікувати пацієнтів, які отримають максимальну користь від лікування і тих, що матимуть високий ризик прогресування захворювання. Наукова робота присвячена вивченню вказаних проблем.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легенів» (номер державної реєстрації

0123U102755, шифр теми: РН/ 11 – 2023, прикладна; термін виконання: 2023–2024 рр.).

Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол №2 від 14 вересня 2023 р.).

Мета дослідження: встановити предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ шляхом виявлення особливостей впливу на виживаність клініко-патологічних характеристик пацієнта на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення.

Завдання дослідження

1. Оцінити захворюваність на рак легень та рак грудної залози в Україні та Сумській області за період з 2014 по 2023 р. та порівняти її з відповідними показниками США та Китаю.

2. Вивчити вплив індексу маси тіла та інших базових клініко-патологічних характеристик на виживаність хворих з метастатичним НДКРЛ та метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

3. Оцінити маркери запалення у ролі предикторів ефективності терапії бевацизумабом або інгібіторами тирозинкінази у хворих з метастатичним НДКРЛ та предикторів ефективності терапії трастузумабом у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

4. Охарактеризувати мутаційний профіль групи хворих на НДКРЛ за допомогою методу секвенування наступного покоління.

5. Встановити прогностичну роль мутації в гені TP53 у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ та у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

6. Оцінити роль STAT6 у формуванні імуносупресивного мікрооточення та прогнозі в пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ та дослідити наявність зв'язку між експресією STAT6 та ефективністю терапії трастузумабом у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

7. Оцінити прогностичну роль асоційованих із пухлиною макрофагів у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ та у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

8. Дослідити прогностичне значення регуляторних Т-лімфоцитів у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ та у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

9. Вивчити зв'язок між експресією GLUT1 і біологічними параметрами та оцінити потенційний вплив на виживаність у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

Об'єкт дослідження: НДКРЛ та HER2-позитивний РГЗ.

Предмет дослідження: клінічні, морфологічні, молекулярно-генетичні, імуногістохімічні особливості організму пацієнта, пухлини та пухлинного мікрооточення.

Методи дослідження: клінічний (стать, вік, ІМТ, стадія захворювання, категорії Т, N, М, загального стану онкологічного хворого (статус ECOG – Східна кооперативна онкологічна група), тип хірургічного втручання, методи медикаментозної терапії); лабораторний (клінічний та біохімічний аналізи крові, коагулограма); гістологічний (забарвлення тканин гематоксиліном та еозином для визначення гістологічного варіанта та ступеня диференціювання пухлини); імуногістохімічний (застосування моноклональних антитіл проти CD68+, CD163+, Foxp3+, p53, STAT6, GLUT1); молекулярно-генетичний (секвенування наступного покоління); інструментальний (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження, рентгенологічне дослідження, мамографія, остеосцинтиграфія); інформаційно-аналітичний (використання програми Атлас геномних досліджень); статистичний (тестування параметричних та непараметричних змінних, регресійний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнені та доповнені дані про динаміку захворюваності та смертності від РЛ і РГЗ в Сумській області та в Україні. Проведений порівняльний аналіз стандартизованих даних між Україною, США та Китаєм. У масштабах організму визначені незалежні

предиктори, які впливають на ефективність таргетної терапії та виживаність хворих на НДКРЛ та РГЗ. Досліджений комплексний вплив клініко-патологічних характеристик, включаючи ІМТ, на виживаність без прогресування та загальну виживаність пацієнтів. Ідентифіковані маркери запалення, які впливають на прогноз та ефективність таргетної терапії у хворих на НДКРЛ та РГЗ.

Уперше за допомогою секвенування наступного покоління виконане мутаційне профілювання пацієнтів Сумської області, хворих на НДКРЛ. Частоту драйверних мутацій порівняли зі світовими показниками і встановили, який відсоток пацієнтів потребує проведення таргетної терапії.

Встановили, що мутація гена TP53 пов'язана з високою чутливістю до поєднання хіміотерапії з трастузумабом у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Крім того, вивчили вплив мутації в гені TP53 на безрецидивну та загальну виживаність.

Уперше оцінили мутацію в гені STAT6 у ролі предиктора резистентності до трастузумабу у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Уперше вивчили імуносупресивний вплив STAT6 на пухлинне мікрооточення та пояснили механізми регіонарного метастазування у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Встановили прогностичне значення регуляторних Т-лімфоцитів та асоційованих із пухлиною макрофагів у хворих на РГЗ, які отримували терапію трастузумабом. Уточнені та доповнені дані про вплив транспортерів глюкози, зокрема GLUT1, на метаболізм НДКРЛ та виживаність пацієнтів.

Завдяки використанню гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного методів дослідження вивчили асоційовані з пухлиною макрофаги, регуляторні Т-лімфоцити, гени TP53, STAT6 та GLUT1 як прогностичні біомаркери перебігу НДКРЛ та потенційні точки впливу нових препаратів таргетної дії.

Практичне значення отриманих результатів. Дослідження клініко-патологічних характеристик організму пацієнта, молекулярно-генетичних властивостей пухлини та особливостей пухлинного мікрооточення представляє значну цінність та практичний інтерес. Основною метою лікування онкологічних

пацієнтів є їх повне одужання або подовження життя та покращення його якості. Однак не всі пацієнти отримують користь від таргетної терапії, що призводить до низької виживаності без прогресування та загальної виживаності. Результати даного дослідження дозволять прогнозувати ефективність таргетної терапії. Зокрема, за допомогою встановлених критеріїв можна буде ідентифікувати пацієнтів, що отримають найбільшу користь від таргетної терапії, а також тих, хто матиме високий ризик рецидиву та прогресування захворювання.

Розуміння поширеності драйверних мутацій серед жителів Сумської області приведе до обґрунтування необхідності створення більшої кількості молекулярно-генетичних лабораторій, підготовки фахівців даної галузі у медичних закладах вищої освіти та обґрунтування необхідності надання пакета послуг від Національної служби здоров'я України, яка б покривала витрати на проведення генетичного профілювання.

Отримані результати дозволять розробити діагностичний алгоритм для прогнозування ефективності таргетної терапії НДКРЛ та РГЗ та персоніфікації лікування. За допомогою запропонованих біомаркерів можна виявити пацієнтів, резистентних до трастузумабу, які потребують інтенсифікації медикаментозної терапії або поєднання таргетної терапії з іншими методами протипухлинної терапії. Розуміння прогностичного значення біомаркерів приведе до розширення спектра ІГХ досліджень, обов'язкових для певних категорій пацієнтів.

Результати проведеного дослідження можуть бути використані в клінічній онкології, хірургії, патологічній фізіології та патологічній анатомії. Отримані дані можуть впливати на вибір лікувальної тактики у пацієнтів з метастатичним захворюванням.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Сумського обласного клінічного онкологічного центру (СОКОЦ), багатопрофільного медичного центру «Медея», медичного центру хірургічного профілю «Надія», а також у навчальний процес на кафедрах онкології вищих навчальних закладів України (Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного

університету, Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ), Харківського національного медичного університету).

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено літературний пошук та аналіз даних. Самостійно проведені усі наукові дослідження, виконані статистична обробка та аналіз отриманих результатів. Здобувач брав безпосередню участь у лікуванні та спостереженні за пацієнтами. Був активно залучений у зборі інформації з первинної медичної документації пацієнтів, а також відборі зразків пухлинної тканини для проведення дослідження. Брав участь у проведенні гістологічного, імуногістохімічного та молекулярно-генетичного досліджень. Виконав узагальнення отриманих результатів, їх статистичну обробку та аналіз. Написав усі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації. Клінічна частина дослідження виконана на кафедрі онкології та радіології Навчально-наукового медичного інституту СумДУ (завідувач – канд. мед. наук, доц. І. О. Винниченко). Морфологічні дослідження були виконані на кафедрі патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту СумДУ (завідувач – д-р мед. наук, проф. Р. А. Москаленко) та Медичній лабораторії CSD (медичний директор – д-р мед. наук, проф. О. М. Сулаєва). Молекулярно-генетичні дослідження виконані в Медичній лабораторії CSD (медичний директор – д-р мед. наук, проф. О. М. Сулаєва).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на XIII (Київ, 2016) та XIV (Київ, 2021) з'їздах онкологів та радіологів України; міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини» Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2016, 2017), міжнародній науковій конференції з медицини, організованій в рамках 79-ї Міжнародної наукової конференції Латвійського університету (Рига, 2021), BioGENext: конференції з терапії наступного покоління (Київ, 2024), X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2024),

Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2024), VII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 2024), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (Полтава, 2024) та 7-му Міжнародному середземноморському конгресі з наукових досліджень (Валенсія, 2025).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю, серед яких 29 статей, з них індексованих в наукометричних базах Scopus та Web of Science – 14; опублікованих у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України (категорія Б) – 13; у інших періодичних виданнях – 2; тези доповідей на міжнародних та вітчизняних конференціях, конгресах, з'їздах – 12.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 388 сторінках машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 46 таблицями і 62 рисунками. Список використаної літератури містить 674 джерел, з яких 649 – латиницею та 25 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ ТА HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Роль секвенування наступного покоління для діагностики раку легень

Згідно з даними Global cancer statistics, у 2022 році на РЛ захворіло 2480301 осіб та померло 1817172 осіб, що дозволило зайняти перші місця в структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень. Загалом рак легень діагностують у кожного восьмого онкологічного пацієнта (12,4 %). Приблизно кожна п'ята смерть від раку пов'язана із раком легень (18,7 %) [71].

Значний рівень розповсюдженості раку легень сприяв активній розробці сучасних методів лікування цієї патології, зокрема створенню засобів таргетної терапії. На сьогодні більшість із затверджених FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) геномно-таргетних препаратів спрямовані на лікування саме раку легень. Тож сумна статистика захворюваності та смертності доповнюється обнадійливою динамікою зростання відносної кількості пацієнтів з показаннями до таргетної терапії та покращенням загальної відповіді на неї (частоти повних, або часткових ремісій) [185].

Спектр генетичних порушень, які лежать в основі розвитку раку легень, достатньо добре вивчений, що дозволяє виявити драйверні мутації у більшості випадків за умови застосування адекватних методів молекулярно-генетичного аналізу [496]. При виборі таких методів важливо враховувати наступні факти:

- драйверні мутації при НДКРЛ можуть виникати в широкому спектрі генів;
- такі мутації мало перекриваються між собою;
- в одному і тому самому гені можуть виникати мутації різного виду, які часом докорінно змінюють стратегію лікування;

- суттєву частку генетичних порушень складають злиття генів та пропуски екзонів, для виявлення яких досліджується РНК, водночас решту мутацій визначають за аналізом ДНК;

- для драйверних мутацій НДКРЛ розроблені засоби таргетної терапії, тож їх визначення впливає на клінічні результати.

Отже, основними пріоритетами при виборі методу молекулярно-генетичного аналізу зразка пухлини раку легень є можливість одночасного виявлення повного спектра клінічно значущих мутацій з максимальною точністю. Тому товариства NCCN (Національна комплексна онкологічна мережа) та ESMO (Європейське товариство клінічних онкологів) для діагностики НДКРЛ рекомендують обов'язкове тестування на найбільш поширені генетичні мутації, такі як EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET, RET та рівень експресії PD-L1, а також надають перевагу методам секвенування наступного покоління (NGS), які дозволяють за одне дослідження проаналізувати наявність всіх клінічно значущих молекулярних мішеней [143, 379]. Таргетна терапія широко застосовується для лікування місцево поширеного та метастатичного раку легень і ключем до вчасної діагностики та ефективного лікування раку легень може бути саме NGS.

NGS — це комплексна технологія, яка використовується для аналізу послідовності ДНК і експресії генів [499]. Перевагами даного методу є низька вартість, швидке отримання результатів, широке застосування як з дослідницькою метою, так і в клініці, велика кількість комерційно доступних лабораторних панелей. Недоліками вважають необхідність спеціальних комп'ютерних програм, відсутність стандартизації для клінічного застосування та висока вартість дослідження у країнах, що розвиваються [73]. Дані, отримані методом NGS, використовуються для покращення діагностики, визначення прогнозу та ефективного лікування багатьох захворювань, зокрема і раку легень [586, 656].

Для вивчення основних тенденцій застосування NGS у діагностиці та лікуванні НДКРЛ нами було досліджено 1931 літературне джерело

з опублікованих за період 2010–2023 рр., які містили інформацію про використання NGS для діагностики та вибору методу лікування раку легень. Пошук даних проводився в електронних базах даних Scopus, PubMed, Web of Science та Google Scholar за ключовими термінами: «рак легень», «секвенування наступного покоління», «таргетна терапія», «генетичні мутації», «циркулююча пухлинна ДНК», «рідинна біопсія».

NGS має високу специфічність та чутливість, що дозволяє виконувати широкий спектр досліджень навіть при невеликій кількості досліджуваного матеріалу. Даний метод має низький показник хибно негативних результатів та може використовуватися для ідентифікації специфічних мутацій як у залитих парафіном зразках пухлинної тканини [486], так і в циркулюючій пухлинній ДНК, отриманій методом рідинної біопсії [300, 517, 533].

Перспективність методу NGS для діагностики раку легень обумовила появу специфічних комерційних наборів та панелей. Представниками панелей, заснованих на злитті РНК, є AccuFusion, OmniFusion, Ion AmpliSeq™ RNA Fusion Lung Cancer Panel, QuantideX® NGS RNA Lung Cancer Kit. Якщо в основі методу лежить РНК секвенування, тоді застосовують TruSight RNA fusion panel або Archer fusion plex Comprehensive Thyroid and Lung. Секвенування ДНК потребує використання Lung Cancer-Targeted Gene Panel, Ion AmpliSeq™ Colon and Lung Research Panel v2 або AmpliSeq for Illumina Colon and Lung Research Panel.

Однією з найбільш поширених є панель NextDaySeq-Lung, яка містить праймери для ампліфікації екзонів 18, 19, 20, 21 EGFR, екзонів 9, 20 і PIK3CA, екзонів 2, 3 KRAS, а також екзонів 11, 15 BRAF. Ідентифікація певної генетичної мутації дозволяє застосовувати препарати цільової терапії. Наприклад, рак легень, пов'язаний з наявністю BRAF мутації, зазвичай добре відповідає на лікування інгібіторами BRAF/MEK [145]. Пацієнти з мутацією PIK3CA можуть застосовувати алпелісіб, який зазвичай ефективний для лікування РГЗ [42, 112].

Іншим варіантом панелі генів, що використовують для діагностики раку легень, є злиття РНК Ion Ampliseq. Дослідження зосереджене на визначенні змін злиття на основі секвенування РНК. Дана панель від компанії ThermoFisher

Scientific здатна оцінити транслокації, інтерстиціальні делеції та хромосомні інверсії. Вона може дослідити 70 відомих злитих транскриптів ALK, RET, ROS1 і NTRK. Цю панель можливо використовувати паралельно з секвенуванням ДНК, хоча метод злиття РНК вважається більш чутливим [57, 561].

Здатність клітин до уникнення апоптозу та надмірної проліферації вважають основним патогенетичним механізмом розвитку злоякісних пухлин. Кількість соматичних мутацій при цьому невпинно збільшується [431]. Одним із найбільш поширених пухлин з високим мутаційним навантаженням є рак легень. Отже, NGS може бути надзвичайно ефективним методом з численними перевагами, що дозволяє оцінити зміни у генах, які беруть участь у розвитку раку легень (EGFR, BRAF, KRAS, HER2, ROS, ALK, PIK3CA, NTRK, RET і MET) [661].

Прикладом ефективного застосування NGS порівняно із стандартним тестуванням на мутації є робота Judd et al. [247]. Вченими проведено ДНК секвенування зразків пухлинної тканини 17095 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Встановлено, що 37,2 % осіб з аденокарциномами та 4,4 % з плоскоклітинними пухлинами мали KRAS мутацію. Як наслідок, такі пацієнти є кандидатами для таргетної терапії. Клінічні дослідження щодо ефективності та безпечності соторасібу [497] та адаграсібу [226] тривають, тому уже найближчим часом на фармацевтичному ринку можуть з'явитися ефективні препарати цільової дії.

Для ранньої діагностики раку легень з використанням NGS на основі рідинної біопсії застосовують метод метилювання ДНК. Liang et al. [313] встановили, що його чутливість складає 75 % для стадії 1A та 85,7 % для стадії 1B недрібноклітинного раку легень. Порівняно з FISH (флуорисцентної гібридизації *in situ*) або ІГХ, NGS виявилось більш чутливим та специфічним під час аналізу змін злиття при раку легень.

Lin et al. [322] порівнювали ефективність різних методик для виявлення перегрупування ALK. При використанні NGS показник виявлення склав 92,7 %, FISH - 82,4 %, ІГХ - 94,5 %. Крім того, 87,3 % результатів NGS узгоджувались

з результатами ІГХ. Вчені дійшли висновку, що тестування злиття методом ІГХ краще використовувати для скринінгу, тоді як тестування злиття NGS є більш відповідним при виборі таргетної терапії, зокрема кризотинібом.

Одним з наступних прикладів використання NGS є дослідження циркулюючої некодованої РНК, що дозволяє прогнозувати резистентність до ліків, побічні реакції на імунотерапію, хіміотерапію, таргетну та променеву терапію. Li et al. [310] вважають, що циркулююча некодована РНК може бути перспективним біомаркером для розробки таргетних терапевтичних засобів.

Для того, щоб вирішити проблему відсутності зразків пухлинної тканини, доступних для тестування, все ширше впроваджуються неінвазивні методи дослідження біомаркерів. Останніми роками все частіше звучить ідея, що NGS на основі рідинної біопсії повинна бути діагностичним стандартом для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень [168]. На чутливість даного методу вказують Leighl et al. [292]. Під час порівняння NGS для циркулюючої пухлинної ДНК та тканинної ДНК у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, була виявлена висока подібність даних. Подібні результати отримали Mack et al. [349] під час проведення NGS більш ніж 8000 хворих на рак легень.

Значна кількість проведених досліджень та отриманих позитивних результатів свідчать про ефективність NGS для діагностики раку легень. Як наслідок, ESMO та різні групи вчених рекомендують ширше застосовувати дану методику [88, 379]. Успішним прикладом є аналіз циркулюючої пухлинної ДНК методом NGS, що дозволяє виявити мутацію EGFR T790M та встановити доцільність застосування осимертинібу [516].

Згідно з даними Clinical.Trials.gov зв'язок з NGS мають 149 клінічних досліджень [343]. Активний набір пацієнтів триває у 48 клінічних дослідженнях, а ще 10 розпочнуться найближчим часом. Це свідчить про зростання зацікавленості науковців до даної теми. Результати, отримані у клінічних дослідженнях, наукових та лікувальних закладах активно висвітлюються в публікаціях. Як наслідок, ми вирішили провести бібліометричний аналіз наукової літератури.

Бібліометричний аналіз наукової літератури

NGS є дуже сучасним діагностичним напрямком. Перші публікації, присвячені даній темі, з'явилися лише у 2010 році. До 2014 року зацікавленість NGS зростала повільно, проте потім почався стрімкий злет популярності. Найбільша кількість наукових публікацій (майже 600) було у 2019 році. Пандемія COVID-19 внесла свої корективи та дещо знизила інтерес до даної теми. Вже в 2021 році кількість наукових джерел знову почала зростати і у 2022 році досягла чергового піку. Спад публікаційної активності у 2023 році пов'язаний з тим, що дослідження припало на початок року (рис. 1.1).

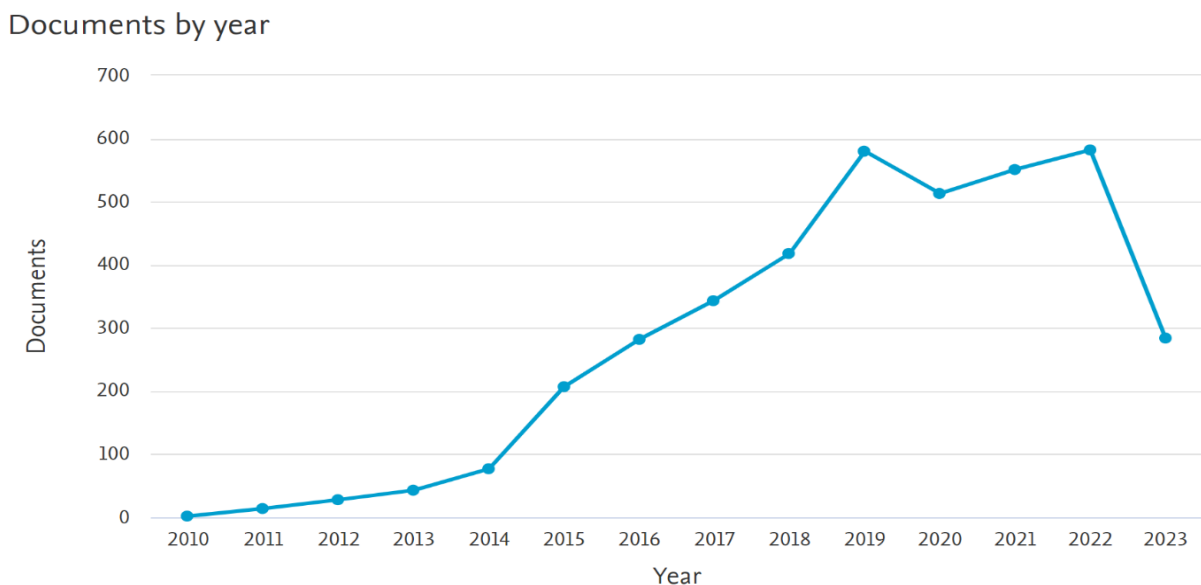


Рисунок 1.1 – Хронологія виходу публікацій про NGS для діагностики раку легень у період 2010–2023 рр. за даними бібліометричного аналізу бази даних Scopus

Найбільш активно вивченням NGS для діагностики раку легень займалися науковці США та Китаю. Значно меншою була публікаційна активність вчених Італії, Японії, Франції, Німеччини, Великобританії, Іспанії, Канади та Південної Кореї (рис. 1.2).

Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.

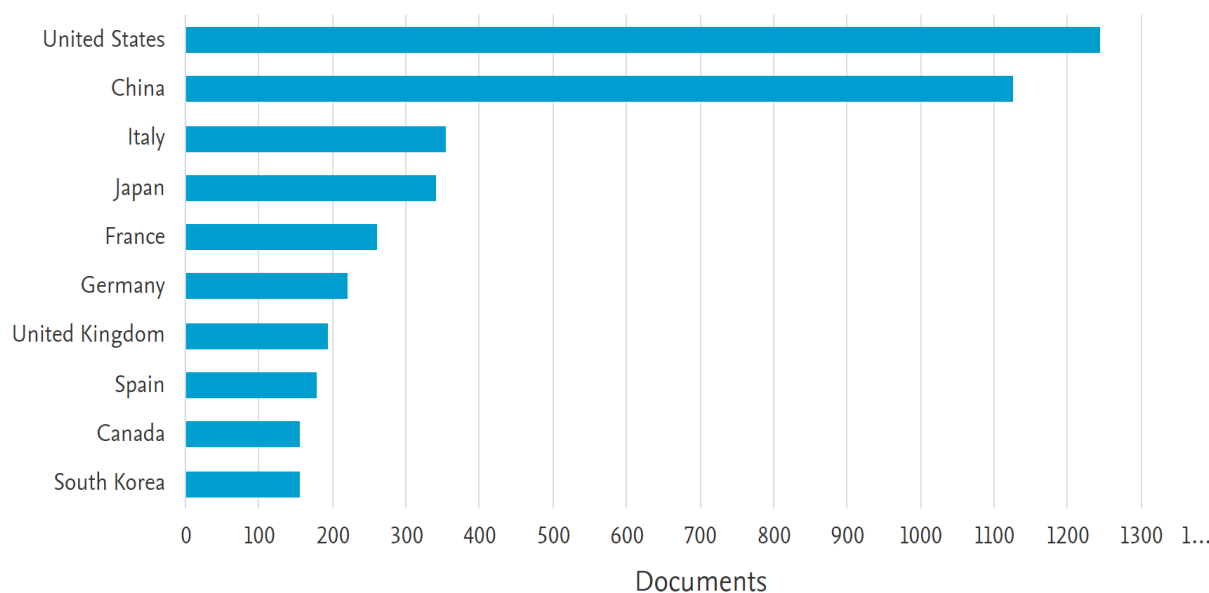


Рисунок 1.2 – Кількість публікацій в різних країнах світу про NGS для діагностики раку легень у період 2010–2023 рр. за даними бібліометричного аналізу бази даних Scopus

Найбільша кількість результатів досліджень висвітлена в наукових журналах *Journal of Thoracic Oncology*, *Lung Cancer*, *Frontiers in Oncology*, *Cancers* та *Thoracic Cancer*. Варто зазначити, що в журналі *Frontiers in Oncology* майже 60 статей були присвячені значенню NGS для діагностики та лікування раку легень (рис. 1.3).

Documents per year by source

Compare the document counts for up to 10 sources.

Compare sources and view CiteScore, SJR, and SNIP data

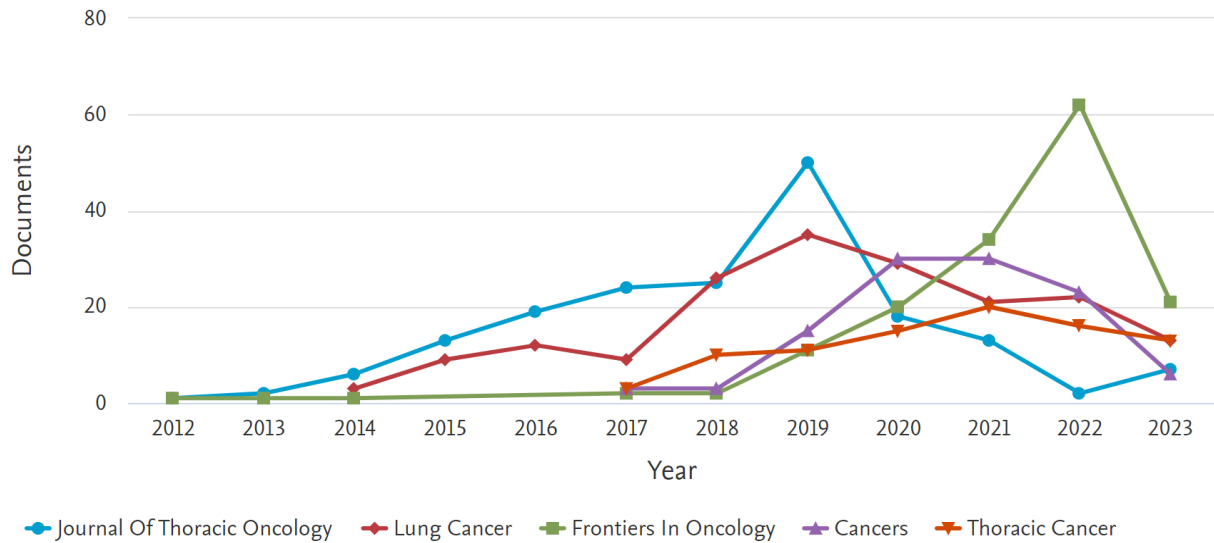


Рисунок 1.3 – Кількість публікацій про NGS для діагностики раку легень у наукових журналах за період 2012–2023 рр. за даними бібліометричного аналізу бази даних Scopus

За допомогою програми VOSviewer, що дозволяє візуалізувати бібліометричні мережі, було досліджено та графічно зображено публікаційну активність за період з 2010 по 2023 роки. Використано ключові слова «рак легень», «секвенування наступного покоління», «таргетна терапія», «генетичні мутації», «циркулююча пухлинна ДНК», «рідинна біопсія». За допомогою сервісу SciVal та інструменту бібліометричного аналізу VOSviewer вдалося виділити та відобразити 612 ключових слів, що зустрічаються найчастіше у статтях про NGS. Усі вони були розділені на 5 тематичних кластерів (рис. 1.4).

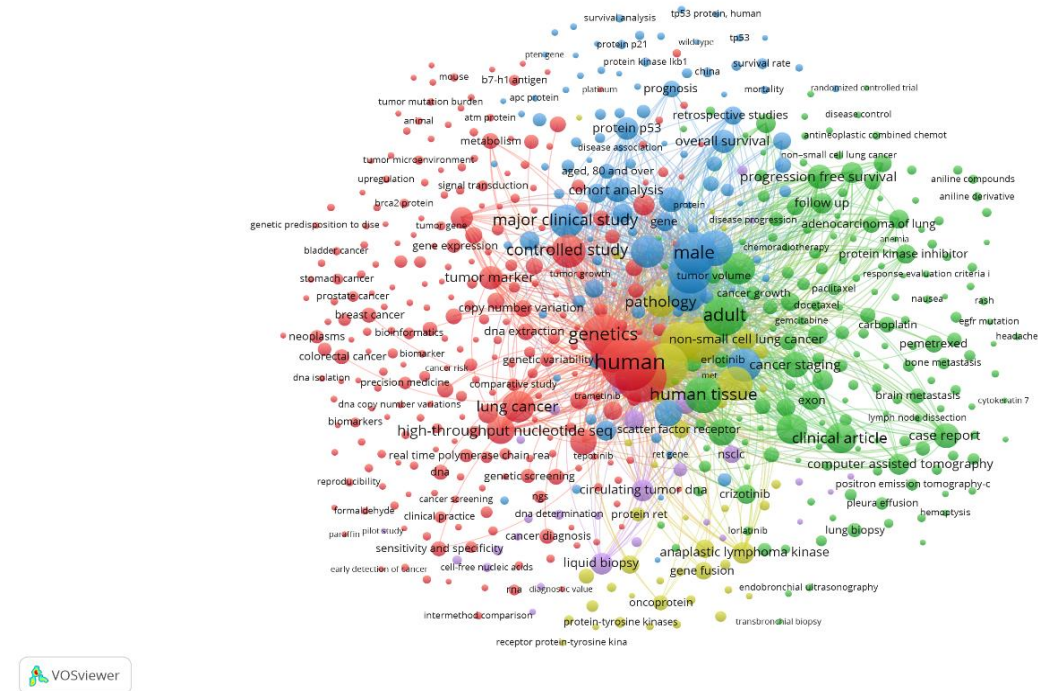


Рисунок 1.4 – Розподіл тематичних кластерів, що мали відношення до NGS для діагностики та лікування раку легень

Перший тематичний кластер (червоного кольору) представлений 256 ключовими словами, які відображають значення NGS для вибору таргетної терапії у пацієнтів з раком легень.

Другий тематичний кластер (зеленого кольору) за допомогою 177 ключових слів відображає дослідження ролі NGS для прогнозування ускладнень хіміотерапії, імунотерапії та таргетної терапії.

Третій кластер (синього кольору) присвячений біомаркерам, що використовуються для діагностики раку легень методом NGS. Усього 94 ключових слова орієнтовані на дану тему.

Четвертий кластер (жовтого кольору) відображає публікації, у яких ефективність NGS порівнюється з іншими діагностичними методами, такими як ІГХ та полімеразна ланцюгова реакція. На даний напрям вказує 53 ключових слова.

П'ятий (фіолетовий) тематичний кластер представлений 32 ключовими словами та присвячений аналізу NGS методом рідинної біопсії.

Варто зазначити, що NGS застосовують не лише в медицині. За допомогою сервісу SciVal було виявлено міждисциплінарну взаємодію наукових галузей, в яких активно застосовується даний метод: фармакологія, біохімія, імунологія та ветеринарія (рис. 1.5).

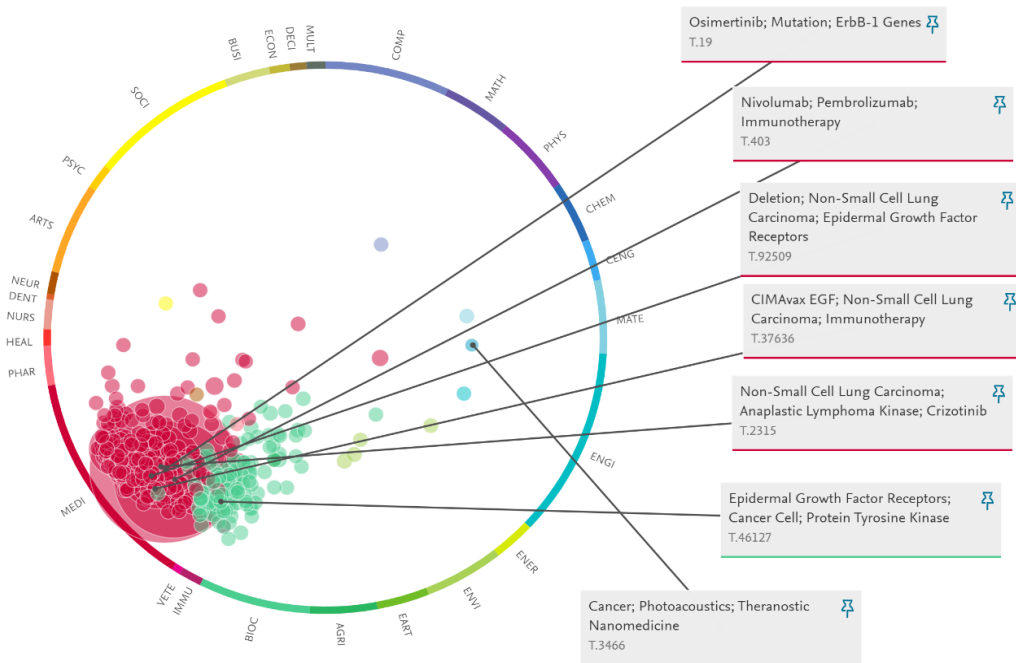


Рисунок 1.5 – Міждисциплінарна взаємодія наукових галузей з використанням NGS

Отже, NGS все ширше використовують у медицині. Цей метод може стати одним із провідних для діагностики раку легень завдяки здатності з високою точністю ідентифікувати специфічні біологічні маркери. Для дослідження може використовуватися не лише пухлинна тканина, залита у парафінові блоки, але і різноманітні біологічні рідини. NGS ефективний навіть у випадках, коли кількість пухлинної тканини обмежена, а інші методи не спроможні її ідентифікувати. Переваги методу підтверджені у клінічних дослідженнях та описані у багатьох наукових публікаціях провідних країн світу. Як наслідок, NGS виглядає як особливо привабливий метод для діагностики раку легень і вибору найбільш відповідної схеми таргетної терапії. Недоліками методу можна вважати високу ціну в країнах, що розвиваються, а також необхідність обробки великої кількості даних з використанням відповідного програмного забезпечення.

1.2. Біологічні механізми резистентності до трастузумабу

За даними GLOBOCAN, у 2022 році було зареєстровано 2,3 млн нових випадків РГЗ, що склало 11,6 % від загальної кількості злоякісних новоутворень. У 157 країнах із 185 РГЗ є основною причиною захворюваності на рак серед жінок [71]. Це захворювання досить гетерогенне та має різні молекулярні профілі, обумовлені експресією рецепторів естрогена (ER), прогестерону (PR) та рецепторів епідермального фактора росту людини 2 (HER2) [460]. Останній тип рецепторів кодується геном HER2 та належить до сімейства рецепторів EGFR. Крім рецепторів HER2, до складу сімейства відносять EGFR/HER1, HER3 та HER4. Їх роль полягає у сприянні передачі сигналів шляхами RAS-MAPK та PI3K-AKT. У позаклітинному середовищі знаходяться рецептори ErbB, що складаються із доменів I/L1, II/CR1, III/L2 та IV/CR2. Під час передачі сигналу цитозольна кіназа димеризується та автофосфорилується. Як наслідок, сигнальний шлях після цього поширюється всередину клітини [551].

У нормі HER2 в незначних кількостях експресуються на поверхні клітин печінки, яєчників, легень, нирок. Проте, у випадку РГЗ спостерігається гіперекспресія, що підтверджується результатами ІГХ. Метастатичний РГЗ з високим рівнем експресії HER2 асоційований з низькою загальною виживаністю та поганим прогнозом [599].

Трастузумаб – це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти HER2. Даний препарат є розробкою компанії Genentech Inc. (Каліфорнія, США). Трастузумаб є одним з найбільш ефективних препаратів таргетної дії, спрямованої на пухлинну тканину грудної залози з гіперекспресією HER2. При цьому він не впливає на пухлини та органи, що мають нормальний рівень цих рецепторів. Доведено, що у поєднанні з хіміотерапією трастузумаб збільшує виживаність без прогресування (ВБП) та загальну виживаність (ЗВ) у осіб з метастатичним РГЗ [122].

Не зважаючи на значний прогрес у лікуванні HER2-позитивного РГЗ і ефективність трастузумабу, постає питання про подолання набутої стійкості до

моноклональних антитіл. Поява резистентності асоційована з прогресуванням захворювання та зменшенням ЗВ. Отже, знання механізмів розвитку набутої стійкості є ключем до створення нових напрямів у терапії РГЗ та подолання резистентності до трастузумабу.

Біологічні механізми дії трастузумабу

Протипухлинна дія трастузумабу є комплексною. Даний препарат впливає одночасно на кілька напрямків онкогенезу. Його дія може бути прямою та опосередкованою. Пряма дія пов'язана із безпосереднім впливом на рецептори, інгібуванням виділення ектодомену HER2 та порушенням проходження сигналу всередину клітини. Опосередкована дія проявляється в здатності трастузумабу через антитілозалежну клітинну токсичність активувати імунну відповідь [352]. Протипухлинних ефектів цього препарату таргетного механізму дії декілька. Основні з них розглянуті нижче.

Інгібування виділення ектодомену HER2. Однією з важливих причин розвитку стійкості до трастузумабу може бути поява урізаного типу HER2. Дане явище спостерігається внаслідок протеолітичного розщеплення в ділянці позаклітинного домену. Як наслідок, взаємодія з моноклональними антитілами стає неможливою через відсутність зв'язувальної частини. Екстрацелюлярний домен (ECD) здатен визначатися в сироватці крові пацієнтів і є важливим предиктором перебігу захворювання. Підвищення рівня цього біологічного маркера у жінок з метастатичним РГЗ свідчить про несприятливий прогноз. Сироватковий HER2-ECD вважається перспективним та зручним методом моніторингу ефективності лікування трастузумабом [131].

Пригнічення ангиогенезу. Трастузумаб пригнічує міграцію клітин ендотелію та зменшує щільність судинної стінки. Це негативно впливає на ангиогенез в цілому та приводить до посилення протипухлинного ефекту. Yang et al. [626] досліджували зв'язок між резистентністю до трастузумабу та ангиогенезом. Було встановлено, що в стійких до впливу моноклональних антитіл пухлинних клітинах утворюються В-ланцюги альфа-кристаліну. Вони сприяють утворенню трубок ендотеліальних клітин шляхом активації патологічного шляху mTOR.

Вокористання рапаміцину (інгібітора mTOR) дозволяє зупинити формування ендотеліальних трубок.

Деградація білка HER2 та його інтерналізація. Трастузумаб призводить до деградації та інтерналізації білка HER2 на поверхні пухлинних клітин з гіперекспресією цих рецепторів. В основі цього процесу є стимулюючий ефект тирозинкінази-убіквітинлігази c-Cbl, що убіквітує та розщеплює HER2 [266]. На рухливість ракових клітин, що високо експресують HER2, впливає Endo II (ендоцитарний адаптерний білок ендофіліну A2). Рівень експресії цього білка може бути показником ефективності чи резистентності до терапії трастузумабом. Блокування Endo II спричиняє дефекти інтерналізації HER2 та зменшує ефективність терапії моноклональними антитілами [54].

Пригнічення репарації ДНК. Існує багато теорій, які намагаються пояснити молекулярні механізми пригнічення репарації ДНК. Baselga et al. [118] встановили, що наслідком впливу радіації може бути посилення ефективності трастузумабу. Сучасні дослідження підтверджують цю теорію, оскільки трастузумаб рекомендується застосовувати конкурентно з променевою терапією [309].

Salvestrini et al. [467] довели, що трастузумаб інгібує індукований EGF ліпідний гетеродимер EGFR-HER2. У свою чергу, це призводить до порушення MβCD та блокування HER2-опосередкованої активації АКТ. Ефект є дуже подібним до принципу дії трастузумабу. Як наслідок, MβCD і трастузумаб синхронно негативно впливають на активацію АКТ. Вчені дійшли висновку, що таргетна дія моноклональних антитіл полягає у пригніченні гетеродимера EGFR-HER2, інгібуванні фосфорилування АКТ та поділу клітин.

Блокатори полі (АДФ-рибозо) полімерази (PARP), разом з інгібіторами серин-треонін кінази АКТ, посилюють протипухлинний ефект трастузумабу у пацієнтів з гіперекспресією HER2 [305].

Вплив трастузумабу на шлях фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3K). Сигнальний шлях PI3K пов'язують із розвитком багатьох злоякісних новоутворень, у тому числі і з РГЗ. Деякі із сучасних досліджень направлені на

вивчення механізмів регуляції сигнального шляху PI3K у пацієнтів з гіперекспресією HER2. Зокрема, Liu et al. [336] з'ясували роль рецепторів miR-18a-5p на поверхні пухлинних клітин та їх роль у прогресуванні РГЗ. Було встановлено, що вони протидіють адгезії, проліферації, міграції пухлинних клітин та активації патологічного шляху PI3K/AKT.

HER1, HER2, HER3 і HER4 беруть участь у передачі сигналів HER, до яких можуть приєднуватися різні ліганди. Як наслідок, мембранні рецепторні тирозинкінази активують шлях PI3K/AKT. Наразі проводяться дослідження, в яких оцінюють інгібітори патологічного шляху PI3K/AKT/mTOR з метою підвищення ефективності терапії трастузумабом [366].

Вплив трастузумабу на клітинний цикл. Трастузумаб пригнічує проліферацію пухлинних клітин шляхом впливу на G1 фазу клітинного циклу. Такий ефект обумовлений інгібуванням експресії специфічних білків та розщепленням блокатора циклінзалежної кінази (CDK) p27 (Kip1). Kurozumi et al. [283] встановили, що низький рівень p27 (Kip1) є одним із предикторів повної відповіді на неоад'ювантну хіміотерапію трастузумабом у хворих на РГЗ. Подібні результати отримані під час дослідження експресії p27 у пацієнтів з ранніми стадіями HER2-позитивного РГЗ. Низький рівень експресії p27 асоційований з гарною відповіддю на трастузумаб [153].

Антитілозалежна клітинна цитотоксичність (ADCC), опосередкована Fc. ADCC – це один із важливих механізмів дії трастузумабу, що може впливати на стан імунної системи. Наприклад, активуються природні клітини кілери (NK-клітини), які експресують FcγRIIIA. FcγRIIIA є активаторними рецепторами. Зв'язок між ADCC та цими рецепторами є прямим. Fc-рецептор-залежні механізми сприяють активації протипухлинного імунітету та покращують функціонування цитотоксичних антитіл. Трастузумаб, за своїм механізмом дії, зв'язується з пухлинними клітинами. Після цього він розпізнається рецепторами Fc ефektorних клітин ADCC (наприклад, макрофагами, NK-клітинами та гранулоцитами). Як наслідок, спостерігається цитотоксична активність цих імунних клітин та загибель ракових клітин [175]. У сироватці крові хворих на

РГЗ, на фоні прийому трастузумабу, активність ADCC підвищується. Крім того, значно зростає кількість NK-клітин та цитотоксичних білків. Це призводить до модифікації антитіл та інгібування білків, таких як гістонова деацетилаза (HDAC) та каспаза (CD112R і TIGIT) [394, 512].

Механізми резистентності до трастузумабу. Подолання резистентності до трастузумабу – це одне із важливих завдань в онкології. За результатами досліджень Fogazzi et al. [154] лише третина жінок, які отримують таргетну терапію, демонструють гарну відповідь. У інших спостерігається прогресування захворювання, що вказує на вроджену або набуту стійкість до трастузумабу. Ймовірно, в основі цього явища може бути від'єднання від Cbl, порушення регуляції HER2 та зміна процесу ендоцитозу. Разом з тим, експресія рецепторів TGF α призводить до активації механізмів роз'єднання та робить неможливим повноцінний контакт трастузумабу з пухлинною клітиною [337]. У майже 70 % жінок з метастатичним HER2-позитивним РГЗ протягом першого року лікування спостерігається прогресування захворювання [355, 562]. Основні механізми, які призводять до цього, розглянуті нижче.

Мімікрія судин і гіпоксія. Важливим механізмом розвитку резистентності до трастузумабу є змінений ангиогенез. Nori et al. [195] ввели спеціальний термін для опису цього явища – васкулогенна мімікрія. Згідно з цією теорією, пухлинні клітини мають здатність трансформуватися від епітеліального до судинного фенотипу. Ці клітини характеризуються наявністю періодичної кислоти Шиффа, що є поверхневим антигеном ендотеліальних клітин. Проте, вони не експресують класичні маркери, такі як CD31 та не здатні до формування трубки. Цей механізм судиноутворення є адаптивним процесом, який допомагає пухлині вижити в умовах гіпоксії.

Morales-Guadarrama et al. [375] спостерігали явище васкулогенної мімікрії у пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ. Пухлинна тканина пацієнтів, які приймали трастузумаб, мала значно більшу кількість каналів з васкулогенною мімікрією, ніж зразки контрольної групи. При порівнянні зразків до проведення неoad'ювантної терапії та після була помічена аналогічна картина. Автори

пояснили дане явище активацією альтернативних патологічних шляхів та онкогенних рецепторів, таких як IGF-1R, FGFR2, EGFR та VEGF2. Васкулогенна мімікрія забезпечує виживання пухлинних клітин в умовах гіпоксичного стресу. Це явище дозволяє їм адаптуватися до оточуючих умов, рости та поширюватися. Усі перераховані фактори, у поєднанні з несприятливими клініко-патологічними характеристиками, призводять до прогресування РГЗ [87].

Роль стовбурових клітин раку грудної залози (BCSC) у резистентності до трастузумабу. В деяких дослідженнях було підтверджено, що основною причиною РГЗ є клітини, які експресують CD24⁻/low/CD44⁺. Вони дістали назву стовбурових клітин раку грудної залози (BCSCs). Наразі BCSCs вважаються рушійною силою метастазування та стійкості до трастузумабу [469]. Ці клітини стійкі до радіації та цитотоксичних агентів. Вони здатні до самовідновлення, саморегуляції та повторної диференціації, що забезпечує агресивний ріст пухлини та прогресування захворювання. BCSCs змінюють фундаментальні процеси таким чином, щоб посилити метаболізм, виробити стійкість до аутофагії та апоптозу, індукувати транскрипцію стовбурових клітин. Крім того, їх дія спрямована на порушення механізмів детоксикації та активацію білків, що беруть участь у транспортуванні ліків. Усі процеси супроводжуються порушенням у роботі багатьох сигнальних шляхів [142].

Трастузумаб може впливати на BCSCs, оскільки для них характерна гіперекспресія HER2. В експериментальному дослідженні *in vitro* було підтверджено, що трастузумаб збільшує кількість BCSCs та сприяє розвитку резистентності. Культури клітин були представлені сфероїдами BT474 та 2D формами. Популяція клітин сфероїдів по різному експресувала HER2. Було помічено, що після застосування трастузумабу популяція клітин з вищою експресією HER2 інтенсивно зростала. Наслідком цього явища була резистентність до трастузумабу [457].

Із стовбуровими клітинами пов'язана робота специфічних сигнальних шляхів та рецепторів на поверхні пухлинних клітин. Наприклад, зниження експресії рецепторної тирозинкінази 5 (EPHA5) вказує на резистентність до

трастузумабу та поганий прогноз перебігу захворювання. Це явище обумовлене посиленням BCSC-подібних властивостей пухлинних клітин. При цьому кількість клітин із фенотипом CD44+/CD24^{low} збільшується. Утворюються так звані мамосфери з підвищеною експресією CD133+ і NANOG. Експресія Е-кадгерину знижується. Спостерігалася активація сигнальних шляхів PTEN/АКТ і Notch-1. В процесі експерименту Li et al. [311] встановили, що знижена регуляція ERHA5 у HER2-позитивних клітинах РГЗ ініціює резистентність до трастузумабу. ERHA5 можна вважати предиктором відповіді на терапію трастузумабом. Застосування інгібіторів шляху Notch1 може подолати резистентність та посилити протипухлинну відповідь. Такий підхід підтримали кілька наукових груп. Було продемонстровано, що передача сигналів шляхом Notch стимулює ріст HER2-позитивних пухлинних клітин РГЗ, сприяючи створенню фенотипу BCSCs [358, 453]. Osipo et al. [412] підтвердили ефективність вказаної терапевтичної стратегії. Вони застосовували трастузумаб у поєднанні з малою інтерферуючою РНК Notch-1 (siRNA). Дана комбінація препаратів пригнічувала ріст резистентних та чутливих до трастузумабу клітин.

Наступною молекулою, що має нерозривний зв'язок зі стовбуровими клітинами, є циклінзалежна кіназа 12 (CDK12). У багатьох випадках спостерігається одночасна гіперекспресія HER2 та CDK12. Це явище корелює із нечутливістю до трастузумабу та поганим прогнозом. В основі механізму стійкості є активація сигнального шляху Wnt та самовідновлення BCSCs [299]. Блокування активності CDK12 дана циклібом дозволяє подолати резистентність до трастузумабу [342]. У метастатичних BCSCs передача сигналів більш активна порівняно з нестовбуровими пухлинними клітинами. Для підвищення чутливості до трастузумабу та впливу на сигнальний шлях Wnt застосовують інгібітор білка теплового шоку (HSP-90) гелданаміцин [606].

Гіперекспресія HER2 на поверхні клітин РГЗ стимулює секрецію запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6). У свою чергу, IL-6 ініціює сигнальний шлях JAK1-STAT3. Наслідком цієї каскадної реакції є активація STAT3 у HER2-позитивних клітинах РГЗ [184, 463]. У декількох дослідженнях

було продемонстровано стимулюючий вплив HER2 на передачу сигналів STAT3. Наслідком такого впливу є стимуляція BCSCs та резистентність до трастузумабу. Наприклад, Marotta et al. [354] вивчали передачу сигналів шляхом IL-6/JAK2/STAT3 і дійшли висновку, що особливо активний цей процес в CD44+CD24–BCSCs. Крім того, блокування JAK2 призводить до зменшення популяції BCSCs та відновлення чутливості до трастузумабу.

Dogan et al. [134] вивчали роль теломери у стимуляції розвитку BCSCs. Для відновлення чутливості до трастузумабу застосовували антагоніст матриці теломери – іметельстат. Наслідком впливу препарату стала неможливість підтримувати процес утворення мамосфер та зменшення популяції BCSCs [274].

Резистентність до трастузумабу може бути спричинена не лише властивостями пухлини, але і пухлинним мікрооточенням. Пухлину оточують різні види клітин, такі як фібробласти, мезенхімальні стовбурові клітини, імунні та ендотеліальні клітини. Їх кількість безпосередньо пов'язана із ступенем запалення. Мезенхімальні стовбурові клітини індукують екзосомальний AGAP2-AS1, що гіперекспресується у пацієнтів зі стійкістю до трастузумабу. У свою чергу AGAP2-AS1 підвищує продукування карнітинпальмітоїлтрансферази 1 та стимулює утворення комплексу з людським антигеном R, який пізніше збільшує експресію генів, пов'язаних з BCSCs [179].

Варто зазначити, що роль стовбурових клітин у резистентності до трастузумабу вивчалася не лише для РГЗ. У HER2-позитивних пухлинах шлунка резистентність була обумовлена експресією білка спіралі GSE1. Гіперекспресія GSE1 асоційована зі швидким метастазуванням в регіонарні лімфатичні вузли та нижчою виживаністю. Блокування цих рецепторів дозволяє відновити чутливість до трастузумабу та покращити результати лікування пацієнтів [598].

Отже, індукція BCSCs є важливим механізмом резистентності до трастузумабу. Зважаючи на те, що хіміотерапія та променева терапія мають обмежений вплив на BCSCs, постає питання про розробку альтернативних препаратів таргетної дії з метою відновлення чутливості до трастузумабу [446].

Активация альтернативных сигнальных шляхив. За результатами декількох досліджень встановлено зв'язок між резистентністю до трастузумабу та порушеннями у роботі сигнальних шляхів MAPK та PI3K/Akt/mTOR. Аномальна передача сигналу починає здійснюватися через інші рецептори HER, зокрема HER1, HER3 та HER4. Як наслідок, ефект трастузумабу послаблюється через неможливість повного блокування сигналів [470].

Chung et al. [81] вивчали ефективність комбінування трастузумабу з інгібітором PI3K для подолання резистентності. Для цього використовували клітинну лінію PTEN-дефіцитних або PIK3CA-мутантних клітин РГЗ. Вчені встановили, що комбінування інгібіторів PI3K (наприклад, алпелісибу) та трастузумабу є ефективною стратегією для подолання стійкості. Наступне дослідження проводилося на мишачій моделі та продемонструвало задовільні результати. На відміну від хіміотерапії, алпелісиб має кращий профіль безпеки і у поєднанні з трастузумабом може виявитися новою терапевтичною стратегією для лікування пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ.

DiGiovanna et al. [129] встановили, що існує зв'язок між аномальною експресією EGFR та активацією HER2. Гіперекспресію EGFR виявили у 35 % зразків HER2-позитивного РГЗ. У іншому дослідженні було підтверджено, що такі пацієнти мають поганий прогноз [308].

На патологічні сигнальні шляхи MAPK, PTEN, PI3K, Akt та mTOR можуть впливати тирозинкінази, які не належать до групи рецепторів HER. Наприклад, у 50 % випадків РГЗ спостерігається гіперекспресія рецепторів інсуліноподібного фактора росту I (IGF-1R). Пацієнти з таким варіантом пухлин мають гірший прогноз. Резистентність до трастузумабу обумовлена прямою активацією HER2. IGF-1R у поєднанні з HER2 утворюють гетеродимер, який може призводити до фосфорилювання HER2. Блокування рецепторів IGF-1R порушує процес утворення гетеродимера та відновлює чутливість до трастузумабу [625].

Luo et al. [344] встановили, що у пацієнтів з резистентним до герцептину РГЗ аномально активується передача сигналів шляхом IGF2/IGF-1R/IRS1.

Це явище пов'язане з порушеннями в процесі інгібування негативного зворотного зв'язку FOXO3a-miRNA.

Сприяти резистентності до трастузумабу може експресія рецепторів MET та його лігандів. Відбувається це шляхом тривалої активації АКТ та інгібування індукції p27 [485]. Іншим молекулярним механізмом стійкості до моноклональних антитіл є підвищена експресія рецепторів EphA2, що призводить до посилення сигналізації шляхами PI3K/Akt і MAPK. Таргетний вплив на рецептори EphA2 наразі вважається перспективним напрямком подолання резистентності до трастузумабу [554].

Рецептори еритропоєтину (EpoR) також розглядалися як фактор, що може сприяти медикаментозній стійкості. Martins-Branco et al. [357] оцінювали вплив еритропоєтин-стимулюючих агентів на прогноз у пацієнтів з ранніми стадіями HER2-позитивного РГЗ. Вчені встановили, що поєднання даної групи препаратів з трастузумабом безпечно та не збільшує кількість побічних ефектів.

Liu et al. [328] пояснили молекулярні механізми впливу сигнального шляху катехоламіну/ β 2-адренергічного рецептора (β 2-AR) на ефективність лікування трастузумабом. Експресія β 2-AR негативно корелює з відповіддю на терапію моноклональними антитілами. Антипроліферативному ефекту трастузумабу протидіють катехоламіни. Вони посилюють експресію MUC-1 і miR-21 шляхом активації STAT3 і Her2. Це спричиняє дефіцит фосфатази та активацію шляху Akt та PI3K. Крім того, катехоламіни здатні інгібувати miR-199a/b-3p та активувати шлях mTOR. Ступінь експресії рецепторів β 2-AR може бути прогностичним маркером перебігу РГЗ. Крім того, β -блокатор пропранолол посилює ефективність терапії трастузумабом.

Значну роль у розвитку вродженої або набутої резистентності відіграють рецептори естрогена. Більшість HER-позитивних пухлин експресують рецептори естрогена та прогестерону, тобто є гормон-позитивними. Між гормональним шляхом та HER2 спостерігається перехресна взаємодія [541]. Саме тому рішення про комбінування гормональної терапії та таргетної терапії є обгрунтованим. Клінічні дослідження підтверджують, що така схема не поступається

традиційній, коли для першої лінії терапії призначається таргетний препарат та хіміотерапія [314]. Іншими елементами впливу для подолання резистентності до трастузумабу може бути застосування інгібіторів циклін-залежної кінази 4/6, Akt, PI3K, програмованої клітинної смерті білка 1 (PD-1) та програмованої клітинної смерті ліганду 1 (PD-L1) [430].

Резистентність до трастузумабу пов'язана з метаболічними змінами. На стійкість до трастузумабу значною мірою можуть впливати метаболічні розлади. З гіперекспресією HER2 пов'язане збільшення синтезу фактора теплового шоку 1 (HSF1). Його тример HSF-1 призводить до активації синтезу лактатдегідрогенази А (LDH-A), що бере участь в анаеробному гліколізі. Вплив трастузумабу на HER2-позитивні пухлини проявляється зниженням експресії HSF1 і LDH-A. Проте, штучна гіперекспресія даних маркерів призводить до розвитку резистентності до трастузумабу [173].

Білок t-Darpp є ще одним фактором, який викликає резистентність шляхом впливу на метаболізм. Він активує передачу патологічних сигналів IGF-1R шляхом гетеродимеризації з EGFR або HER2 та стимулює гліколіз. Загалом, в основі молекулярного механізму резистентності є підвищена залежність від окисного фосфорилювання та гліколізу [124].

Резистентні клітини РГЗ демонструють залежність від функції АТФ-синтази та мають високу експресію даних генів. Gale et al. [160] застосовували інгібітор АТФ-синтази олігоміцин А, що в експерименті *in vivo* призвело до регресії резистентних до трастузумабу пухлинних клітин. Саме тому перспективними терапевтичними напрямками можуть виявитися таргетні препарати, які впливають на АТФ-синтазу та гліколіз [30, 597].

Важливим фактором агресивності HER2 є вплив жирних кислот. Синтаза жирних кислот (FASN) каталізує внутрішньоклітинний синтез пальмітату з малоні-КоА та ацетил-КоА. Блокування FASN покращує регуляцію транскрипційного репресора HER2 та призводить до зменшення ступеня поверхневої експресії HER2. У свою чергу, HER2 посилює ендогенне утворення жирних кислот, стимулюючи гіперекспресію FASN. Препарат таргетної дії

деніфанстат, здатний блокувати FASN, наразі перебуває на стадії клінічного випробування [361].

Ferraro et al. [151] встановили, що жирні кислоти беруть участь у процесі метастазування HER2-позитивного РГЗ в головний мозок. Цей процес опосередкований зв'язуванням жирних кислот білком 7, який сприяє накопиченню ліпідів. Трастузумаб може пригнічувати еспресію FASN, проте внаслідок метаболічного перемикання від процесу ендогенного ліпогенезу до зовнішнього захоплення жирних кислот, цей процес може бути компенсованим. Первинній резистентності сприяє підвищене поглинання довголанцюгових жирних кислот.

На метаболізм ліпідів та патогенез HER2 може впливати ліпідний рафт-резидентний білок 2 (MAL2). MAL2-опосередкований молекулярний механізм дії призводить до посилення сигналізації HER2 та утримання HER2 плазматичної мембрани у клітинах РГЗ. В процесі взаємодії HER2 і MAL2 утворюється білковий комплекс HER2/Ezrin/NHERF1/PMCA2, який призводить до низької внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Особливо цей процес виражений в клітинах HER2-позитивного РГЗ, стійкого до трастузумабу. MAL2 має вирішальне значення для сигналізації і стабільності мембрани HER2 у пухлинних клітинах. Отже, MAL2 може вважатися біологічним маркером та потенційною терапевтичною мішенню. Трастузумаб у поєднанні з інгібітором FASN церуленіном призводить до індукції апоптозу [231].

Молекулярні варіанти HER2, що сприяють терапевтичній резистентності. Білок HER2 може мати кілька молекулярних варіантів, які погіршують його здатність зв'язувати трастузумаб. З терапевтичною метою застосовують додаткові анти-HER2-препарати, що блокують ці альтернативні варіанти. Наприклад, карбоксикінцевий фрагмент HER2 (p95HER2) не має позаклітинного домену, що зв'язує трастузумаб. Він утворюється в процесі альтернативної трансляції або ініціації мРНК, що кодує HER2. Іншим варіантом його походження є синтез позаклітинного домену металопротеазою ADAM10. Здатність утворювати гомодимери забезпечує p95HER2 властивість ставати

резистентним до трастузумабу. Пацієнти з гіперекспресією p95HER2 мають низьку ВБП та ЗВ, тому цей біологічний маркер може вважатися терапевтичною мішенню [507].

У 2–9 % випадків від загального HER2 зустрічається сплайсований варіант – HER2Δ16 з відсутнім екзоном 16. HER2Δ16 у декілька разів сильніше індукує клітинну трансформацію. Резистентність до трастузумабу забезпечують гомодимери, що мають посилені дисульфідні зв'язки. Крім того, HER2Δ16 можуть моделювати мікрооточення пухлини. У ролі регулятора імунного холодового мікрооточення виступає ектонуклеотидпірофосфатаза-фосфодіестераза 1 (ENPP1). Блокування ENPP1, отриманих з HER2Δ16, призводить до збільшення Т-клітинної інфільтрації та пригнічення росту пухлини. HER2Δ16-опосередкована активація ENPP1 пов'язана з агресивним HER2-позитивним РГЗ. Таким чином, ENPP1 можна вважати однією з таргетних мішеней, що дозволяють подолати резистентність до трастузумабу [45]. Castagnoli et al. [79] встановили, що димери HER2Δ16 активують сигнальні шляхи PI3K/AKT, MAPK та FAK, які забезпечують проліферацію та міграцію клітин РМЗ. У 89 % пацієнтів з хоча б одним метастатичним лімфатичним вузлом виявляють онкогенний варіант HER2 – HER2Δ16. В експерименті на лініях ракових клітин примусова гіперекспресія HER2Δ16 сприяє димеризації рецепторів та резистентності до трастузумабу. Vo et al. [559] встановили, що експресія мікроРНК скасовує стійкість до трастузумабу, оскільки пригнічує HER2Δ16-опосередкований канцерогенез в тканині грудної залози. Мікро-РНК представлена послідовністю з 20–25 нуклеотидів, які на рівні посттранскрипції забезпечують регуляцію експресії генів.

Механізми резистентності, опосередковані імунними факторами. Під час лікування трастузумабом можуть виникати зміни в процесах імунної регуляції, що призводить до появи резистентності. Chaganty et al. [82] встановили, що трастузумаб посилює регуляцію PD-L1 в культурі клітин РГЗ з гіперекспресією HER2 під час спільного культивування з периферичною кров'ю людини. Проте сам по собі цей препарат не може впливати на рівень експресії PD-L1.

Процес активації PD-L1 завжди може бути заблокований IFN γ -нейтралізуючими антитілами. Водночас PD-L1 можна стимулювати, посилюючи вивільнення IFN γ (інтерферон γ). Важливими джерелами IFN- γ є Т-клітини та NK-клітини. Залучення імунних ефektorних клітин та опосередковане трастузумабом підвищення регуляції PD-L1 є потенційними механізмами подолання резистентності. Комбінування трастузумабу з інгібіторами PD-1/PD-L1 є перспективною терапевтичною стратегією для лікування пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ [662].

Іншим молекулярним механізмом, відповідальним за розвиток набутої резистентності до трастузумабу, є пригнічення клітинної цитотоксичності, залежної від антитіл NK-клітин (ADCC). Darwich et al. [114] встановили, що сироватка крові резистентних до трастузумабу пацієнтів з РГЗ містить високу концентрацію запального протеїну хітинази 3-подібної 1 (CHI3L1). Рекombінантний CHI3L1 інгібує вроджену цитотоксичність NK-клітин та ADCC, перешкоджаючи правильній поляризації центру організації мікротрубочок. В експерименті на мишах було встановлено, що введення CHI3L1 призводить до зниження інфільтрації NK і Т-клітин та збільшення кількості макрофагів. Сукупність цих факторів чинить негативний вплив на перебіг захворювання. Застосування інгібіторів CHI3L1 потенціює протипухлинний ефект трастузумабу [346].

Внаслідок тривалого впливу трастузумабу збільшується експресія генів, відповідальних за резистентність. Zazo et al. [643] займалися дослідженням CCL5, що належить до родини цитокінів. Він активує сигнальний шлях ERK та вважається медіатором резистентності до трастузумабу. Чим вища експресія CCL5, тим нижчі шанси на повну відповідь за результатами неоад'ювантної терапії. Крім того, слабка відповідь на таргетну терапію може бути опосередкована порушенням функції регуляторних Т-клітин [115].

В основі резистентності до трастузумабу може бути підвищення регуляції регуляторних білків комплементу. Нейтралізація білків-регуляторів комплементу CD55, CD59 і CD46 посилює опосередковану комплементом активність

пертузумабу та трастузумабу в клітинах HER2-позитивного РГЗ. В нормі клітини людського організму нечутливі до людського комплементу, проте пухлини посилюють його регуляцію та сприяють появі резистентності до трастузумабу. Між рівнями CD55 і CD59 в пухлинах клітинах та виживаністю пацієнтів існує обернена залежність. Чим вища експресія, тим гірший прогноз [351].

Механізми резистентності, пов'язані з неоднорідністю експресії та стабільністю білка HER2. Ще однією причиною стійкості до трастузумабу вважається гетерогенна експресія самого HER2 [402]. Tanei et al. [529] досліджували вплив гетерогенності на виживаність у пацієнтів. У дослідженні взяв участь 251 пацієнт з HER2-позитивним раком грудної залози. Їх усіх розподілили на дві групи. 46 осіб увійшло до групи з високою гетерогенністю, 205 – з низькою гетерогенністю. Група пацієнтів з високою гетерогенністю HER2 мала більшу кількість віддалених метастазів і гіршу виживаність. Автори дійшли висновку, що висока гетерогенність HER2 у пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ асоційована з поганим прогнозом. Здебільшого низька відповідь на терапію трастузумабом пов'язана з високою гетерогенністю HER2 [198].

Резистентність до трастузумабу може бути викликана стабільністю білка HER2, яка, в свою чергу, опосередковано регулюється HSP90. Комплекс, який утворюється внаслідок взаємодії HSP90 та HER2, призводить до його конформації та стабілізації. Park et al. [424] вивчали вплив HVH-2930, нового С-кінцевого інгібітора HSP90, у подоланні стійкості до трастузумабу. Було встановлено, що інгібування HSP90 відновлює чутливість до таргетної терапії трастузумабом. В своєму попередньому дослідженні вчені пояснили механізм відновлення чутливості. Інгібітори HSP90 сприяють деградації HER2 повної довжини та вкороченої p95HER2. Крім того, вони порушують димеризацію рецепторів родини HER2 [422].

Ye et al. [632] досліджували ефективність комбінації лапатинібу (аналога трастузумабу) з інгібітором HSP90 другого покоління ганетеспібом. Внаслідок впливу терапії в тканині РГЗ відбувалося посилення процесів ранньої апоптозної смерті клітин та зупинка поділу клітин на фазі G1. Крім того, спостерігалось

пригнічення шляхів Ras/MEK/ERK та PI3K/Akt. Комбінування лапатинібу та ганетеспібу призводить до порушення транскрипції STAT3, що забезпечує відновлення чутливості до лапатинібу. Наразі інгібітори HSP90 намагаються виготовити у формі наночастинок [306].

Von et al. [66] встановили, що резистентність до трастузумабу може бути викликана утворенням комплексів між HER2, циклічним АМФ-регульованим фосфопротейном 32 (DARPP-32) та дофаміном. Білок DARPP-32, разом із його вкороченим варіантом t-DARPP, експресується на поверхні пухлинних клітин у пацієнток з HER2-позитивним РГЗ. Їх ефект полягає у тривалій активації шляху Akt та стимуляції проліферації клітин, резистентних до трастузумабу. Крім того, білки DARPP-32 і t-DARPP стимулюють утворення комплексів між HER2 та HSP90, що також негативно впливають на результати лікування моноклональними антитілами.

MUC4 – це глікозильований білок з великою молекулярною масою, що відіграє роль в адгезивності та передачі сигналів під час росту та поділу клітин. Цей білок експресується на апікальних поверхнях епітелію різних тканин, зокрема і грудної залози. Dreyer et al. [135] встановили, що рівні експресії цього білка в метастатичних ураженнях значно вищі порівняно з первинною пухлиною, що свідчить про селективну гіперекспресію MUC4 у метастазах. У дослідженні на мишах було продемонстровано, що у випадку делеції MUC4 можна ефективно пригнічувати метастазування HER2-позитивного РГЗ. Ефект MUC4 полягає в маскуванні рецепторів для зв'язування епітопів з трастузумабом. Крім того, цей глікопротеїн стимулює передачу сигналів PI3K і MAPK через альтернативні шляхи, порушуючи взаємодію HER2 та його регуляторних молекул по зв'язуванню. Основною причиною гіперекспресії MUC4 є аномальна активність TNF- α . Крім MUC4, в пухлинному мікрооточенні маскувати білок HER2 можуть інші глікопротеїни, такі як гіалуронан та MUC1. Вважається, що високий рівень експресії MUC4 асоційований з низькою відповіддю на таргетну терапію та поганим прогнозом для пацієнтів [362].

Стійкість до лікарських кон'югатів трастузумабу. В сучасній клінічній онкології трастузумаб використовують як оригінальний продукт, так і у вигляді кон'югатів антитіл до ліків. Одним із перших кон'югатів антитіл до ліків на основі трастузумабу є трастузумаб емтанзин (T-DM1), який у 2013 році був схвалений для лікування пацієнтів з метастатичним РГЗ. У фазі III дослідження KATHERINE оцінювали ефективність та безпечність T-DM1 порівняно з трастузумабом у пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ та залишковою хворобою після неoad'ювантної хіміотерапії та HER2-цільової терапії. Пацієнти, що приймали T-DM1, продемонстрували кращу відповідь на лікування порівняно з групою трастузумабу. Проте, у них значно частіше розвивалися побічні ефекти ≥ 3 ступеня, зокрема тромбоцитопенія [201].

Hunter et al. [209] пояснили молекулярний механізм переваг T-DM1 порівняно з трастузумабом. Кон'югати поєднують у собі властивості безпосередньо трастузумабу (блокування HER2-опосередкованої передачі сигналів та індукція ADCC) та спричиняють загибель клітин через явище мітоз-катастрофа, що розвивається внаслідок нездатності формування мітотичного веретена і порушення деполімеризації тубуліну. Проте, для T-DM1, як і для трастузумабу також характерна вроджена або набута резистентність. Механізми резистентності є аналогічними. Наприклад, втрата або зниження експресії поверхневого HER2 та/або маскування глікопротеїну MUC4. У дослідженні фази III KRISTINE оцінювали вплив гетерогенності пухлинних клітин хворих на РГЗ у відповідь на дію T-DM1 [210]. Було встановлено, що внутрішньопухлинна гетерогенність, яка проявляється різними ступенями експресії HER2, асоційована з низькою відповіддю на терапію лікарськими кон'югатами до трастузумабу.

Причиною стійкості до T-DM1 може бути порушення регуляції сигнальних шляхів, наприклад PTEN та PIK3CA. Механізмів резистентності може бути одразу декілька. Розвиток того чи іншого механізму залежить від способу введення препаратів, загального стану пацієнта та стадії захворювання. Порушення транспортування комплексу HER2-T-DM1, висока швидкість

рециркуляції HER2-T-DM1 та дефектна лізосомальна деградація T-DM1 також можуть опосередковано впливати на лікувальний ефект T-DM1 [374].

Трастузумаб дерукстекан (DS-8201) – це інший лікарський препарат на основі трастузумабу, що представляє собою кон'югат між антитілом та лікарським засобом. До складу цього комплексу входять антитіла проти HER2, тетрапептид та інгібітор цитотоксичної топоізомерази І. Трастузумаб дерукстекан схвалений FDA для лікування пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ, у тому числі з низькою експресією HER2 [290, 372]. Механізми резистентності до трастузумаб дерукстекану є аналогічними трастузумабу та трастузумаб емтанзину.

Отже, трастузумаб є вкрай важливим препаратом таргетної дії, який має багато механізмів впливу на пухлинний процес. Вроджена або набута стійкість до трастузумабу – одна з основних проблем в онкології. Вивчення молекулярних механізмів резистентності та розробка сучасних препаратів, здатних впливати на них, є шляхом до персоніфікованого лікування. Розширення знань про трастузумаб та молекулярно-генетичну складову резистентності дозволить в найближчому майбутньому включати до класичних режимів терапії інгібітори тирозинкіназ, блокатори імунних контрольних точок та кон'югати антитіл.

1.3. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії

1.3.1. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії HER2-позитивного РГЗ. РГЗ, що експресує рецептори епідермального фактора росту людини (HER2), демонструє агресивну клінічну та біологічну поведінку, що визначає несприятливий прогноз для пацієнтів, особливо за відсутності ефективної блокади HER2. Медикаментозна терапія забезпечує пригнічення гетеро- та гомодимеризації та активації HER2. Основою лікування HER2-позитивного РГЗ є моноклональні антитіла (трастузумаб, пертузумаб), кон'югати лікарських засобів з антитілами (трастузумаб емтанзин, трастузумаб дерукстекан) та білка інгібітори тирозинкінази (нератиніб, лапатиніб, тукатиніб) [523]. Застосування таргетної терапії для лікування HER2-

позитивного РГЗ привело до збільшення частки осіб з раннім РГЗ [525], що повністю одужали, та покращення виживаності пацієнтів з метастатичними стадіями [508].

У різних дослідженнях було продемонстровано, що HER2-позитивний РГЗ є ліпогенним захворюванням. Ligorio et al. [318] встановили, що біосинтез та поглинання жирних кислот підтримують біоенергетику цього підтипу РГЗ та обумовлюють резистентність до терапії, спрямованої проти HER2. Надмірна маса тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²) та ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) відомі як фактори ризику розвитку РГЗ у жінок в постменопаузі та незалежні фактори негативного прогнозу у жінок, хворих на ранній РГЗ [419].

У нещодавньому дослідженні Modi et al. [371] за участі 5099 хворих на ранній та 3496 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ було продемонстровано, що надмірна маса тіла та ожиріння асоційовані з негативним впливом на виживаність у пацієнтів, що мають ранні стадії та парадоксальним позитивним впливом у пацієнтів з метастатичними стадіями захворювання. Проте, конституцію тіла пацієнтів оцінюють не лише в аспекті впливу на виживаність. Все більше досліджень проводиться з вивчення залежності між ІМТ та ефективністю медикаментозної терапії [553]. Для того, щоб розібратися у цьому питанні, необхідне розуміння біологічних зв'язків між ІМТ, метаболізмом ліпідів та виживаністю.

Надмірна маса тіла та ожиріння асоційовані з вищою концентрацією інсуліну натще, системною резистентністю та підвищеною секрецією інсуліноподібних факторів росту 1 (IGF-1) та 2 (IGF-2). Деякі автори схиляються до думки, що посилення сигналізації, опосередкованої IGF-1 та інсуліном, призводить до резистентності до трастузумабу. Біологічна активність IGF-1, IGF-2 та інсуліну полягає у зв'язуванні цих лігандів з мембранними рецепторами, серед яких найбільш важливими є рецептор IGF-1R та рецептор інсуліну (IR). IGF-1R та IR часто експресуються на пухлинних клітинах РГЗ і сприяють проліферації, метастазуванню та інгібуванню апоптозу. Резистентність до трастузумабу розвивається внаслідок посиленої сигналізації IGF-1R, яка активує

патологічний шлях PI3K/АКТ [400] та фосфорилує HER2 SRC-залежним способом [651]. Надмірна експресія IGF-1R на поверхні пухлинних клітин HER2-позитивного РГЗ може анулювати дію трастузумабу і призвести до відновлення клітинного циклу [558]. Це призводить до гіршої ВБП у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, що отримують лікування трастузумабом [161].

Ще однією віссю впливу на ефективність таргетної терапії є лептин та адипонектин. Лептин є адипокіном, що виробляється адипоцитами, слизовою шлунка та товстої кишки, плацентою та епітеліальними клітинами грудної залози. Дія лептину полягає в активації рецептора лептину (OB-R). OB-R стимулює експресію судинного ендотеліального фактора росту, що призводить до посиленого росту пухлини та її метастазування. Крім того, лептин може безпосередньо підвищувати експресію HER2 шляхом посилення експресії білка-шаперону Hsp90 [141]. OB-R відсутні в нормальних клітинах грудної залози, проте активно експресуються в пухлинних клітинах. Існує сильний зв'язок між експресією цих рецепторів, лептином, ризиком віддаленого метастазування, більшим розміром первинної пухлини та васкулогенною мімікрією [178].

Адипонектин за своєю функцією також є адипокіном, що синтезується жировою тканиною і має захисну дію. У пацієнтів з ожирінням рівень адипонектину зазвичай знижений, тому він не знижує фосфорилування АКТ і PI3K та не пригнічує проліферацію клітин РГЗ [546].

У пацієнтів з ожирінням спостерігається дисбаланс між адипонектином та лептином крові, що впливає не лише на чутливість до терапії трастузумабом, але і на системний запальний статус. Підвищений рівень лептину призводить до проліферації моноклеарних клітин периферичної крові, посилення відповіді Т-хелперів та активного синтезу IL-2 та IFN- γ . Крім того, лептин збільшує популяцію нейтрофілів крові та стимулює внутрішньопухлинний рекрутинг Т-регуляторних клітин та асоційованих з пухлиною макрофагів, що створюють імуносупресивне пухлинне мікрооточення [473].

Нижча чутливість до трастузумабу у пацієнтів з ожирінням може бути обумовлена особливостями фармакокінетики моноклональних антитіл.

Мінімальною концентрацією (C_{min}), за якої спостерігається пригнічення росту пухлини, є 20 мкг/мл. У дослідженні ELISA вивчали вплив ІМТ на фармакокінетику та фармакодинаміку трастузумабу. Препарат вводили підшкірно у дозі 600 мг раз на 3 тижні. У дослідженні взяли участь 19 хворих з раннім HER2-позитивним РГЗ. Терапевтичної концентрації трастузумабу у плазмі крові було досягнуто у 89 % пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла та лише у 10 % пацієнтів з ожирінням. Нижча концентрація терапевтичного препарату може призводити до меншої клінічної користі та погіршення результатів лікування пацієнтів [167].

Загалом, у більшості наукових публікацій надмірна маса тіла та ожиріння визначені як негативні прогностичні фактори перебігу раннього HER2-позитивного РГЗ, водночас як вплив ІМТ на пацієнтів з метастатичними стадіями захворювання залишається неясним. Більшість із проведених досліджень характеризувалися малим розміром вибірки та оцінюванням впливу конституції тіла на ЗВ, водночас як тривалість періоду ВБП краще відображає зв'язок ІМТ з ефективністю анти-HER2 терапії. Krasniqi et al. [275] вивчали прогностичну роль ожиріння у 709 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Усі пацієнти отримували терапію пертузумабом та/або трастузумабом емтанзином. Було встановлено, що ожиріння не впливає на ВБП, проте погіршує ЗВ. Martel et al. [356] досліджували когорту зі 329 пацієнтів, які отримували лікування на основі трастузумабу в якості першої лінії терапії HER2-позитивного РГЗ. Авторам не вдалося знайти зв'язок між виживаністю та конституцією тіла.

Найбільше дослідження за участі 3496 пацієнтів з прогресуючим HER2-позитивним РГЗ виконали Modi et al. [371]. За результатами проведеного аналізу, пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням мають кращу ВБП та ЗВ, ніж пацієнти з нормальною масою тіла. Отримані висновки відповідали явищу, яке вже досить широко висвітлено для багатьох типів раку і дістало назву «парадокс ожиріння» [250, 454]. Диференційований вплив ожиріння на пацієнтів з різними стадіями захворювання вказує на більш складні біологічні процеси, що відбуваються в організмі пацієнтів під час метастазування пухлини. Наприклад,

у хворих з прогресуючим HER2-позитивним РГЗ часто розвивається кахексія. Надмірна кількість жирової тканини дозволяє тривалий час захищати пацієнта від ненавмисної втрати маси тіла, тим самим компенсуючи імунологічні та метаболічні дисфункції, що сприяють росту та проліферації пухлинних клітин РГЗ.

Отже, в основі негативного впливу ожиріння на ефективність анти-HER2 терапії та виживаність хворих з HER2-позитивним РГЗ лежать різні біологічні механізми. Незважаючи на те, що високий рівень інсуліну крові, IGF-1, IGF-2, лептину крові та зниження рівня адипонектину стимулюють пухлинний ріст, змінюють фармакокінетику та зменшують ефективність моноклональних антитіл проти HER2 у хворих з ранніми стадіями РГЗ, у пацієнтів з метастатичними стадіями може спостерігатися позитивний вплив ожиріння на ВБП та ЗВ, що має назву «парадокс ожиріння».

1.3.2. Індекс маси тіла як предиктор ефективності таргетної терапії НДКРЛ. Біологічні механізми, що пов'язують ожиріння та рак легень, складні та багатогранні. Вони обумовлені гормональною дисрегуляцією, системним запаленням та метаболічними змінами. Жирова тканина є ендокринним органом, що впливає на метаболізм шляхом продукування прозапальних цитокінів, таких як IL-6, фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та лептину. Ожиріння призводить до хронічного запалення низького ступеня, що забезпечує умови для створення та підтримання прозапального мікрооточення, що сприяє появі та росту злоякісної пухлини [332].

У пацієнтів з ожирінням часто розвивається інсулінорезистентність, що супроводжується гіперінсулінемією та порушенням сигналізації інсуліну. Гормон інсулін у поєднанні з IGF-1 відіграє роль у поділі клітин та апоптозі, сприяючи канцерогенезу в різних органах, у тому числі і в легенях [294]. Жирова тканина впливає на метаболізм статевих гормонів, таких як андроген та естроген. Пухлини легень досить часто експресують рецептори естрогена, що підтверджує широке залучення цього гормону до патогенезу раку легень [458]. Надмірне

ожиріння призводить до утворення значної кількості активних форм кисню та розвитку оксидативного стресу. При цьому спостерігається погіршення антиоксидативного захисту. Усе разом це призводить до геномної нестабільності внаслідок окислювального пошкодження ДНК та розвитку раку легень [272].

Незважаючи на те, що ожиріння часто асоціюють із підвищеним ризиком раку, деякі автори схиляються до думки, що жирова тканина захищає від розвитку раку легень. Дана теорія про «парадокс ожиріння» знайшла відображення у наукових публікаціях [232, 608]. Однак, деякі автори виявили гендерні та расові відмінності між ІМТ та ризиком раку легень. Zhu et al. [670] встановили, що високий ІМТ зменшує ризик раку легень у жінок, але не у чоловіків. Zhao et al. [660] у своєму дослідженні підтвердили, що європейці з надлишковою масою тіла та ожирінням мають менший ризик захворіти на рак легень, ніж особи з нормальною масою тіла. Проте у афроамериканців такої залежності не було виявлено, що вказує на наявність расових відмінностей, які можуть бути обумовлені особливостями відкладення жиру в різних ділянках тіла. ІМТ не відображає вплив цього фактора. У переважній кількості досліджень ІМТ оцінюють як статичну величину. Однак деякі автори акцентують увагу, що прогностичне значення має значне підвищення або втрата маси тіла до встановлення діагнозу. Обидві події збільшують ризик захворіти на рак легень, особливо якщо особа не є курцем [615].

ІМТ впливає не тільки на ризик захворіти на рак легень, але також на ефективність терапії та виживаність пацієнтів. Ожиріння провокує розвиток хронічного запалення низького ступеня, опосередкованого, в першу чергу, інтенсивною секрецією запальних цитокінів та лептину, які збільшують експресію рецепторів PD-1, провокуючи виснаження Т-клітин та створення імуносупресивного мікрооточення [544]. Цей патологічний механізм обумовлює значну залежність між ІМТ та імунотерапією.

Wang et al. [591] встановили, що високий ІМТ до початку терапії інгібіторами імунних контрольних точок та збільшення кількості імунних клітин крові в процесі лікування є факторами позитивного прогнозу, оскільки

покращувалися ефективність терапії та виживаність пацієнтів. Особливо помітним є зв'язок між ожирінням та кращою ВБП та ЗВ у пацієнтів, що мають ожиріння та високий рівень експресії PD-1/PD-L1 в пухлинній тканині та пухлинному мікрооточенні [212].

На противагу прибічникам теорії «парадоксу ожиріння» існують публікації, у яких спростовується ідея про позитивний вплив високого ІМТ на ефективність терапії та виживаність хворих на рак легень. Tateishi et al. [532] проводили дослідження за участі 324 хворих з прогресуючим НДКРЛ, які отримували терапію інгібіторами PD-1. Автори не помітили різниці в ефективності терапії пацієнтів з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням.

Minami et al. [365] також не виявили впливу ІМТ на ВБП та ЗВ, проте відзначили, що предиктором кращої ЗВ є низький вміст внутрішньом'язового жиру. Дані результати були отримані внаслідок вимірювання кількості жиру методом комп'ютерної томографії. Базуючись на цьому самому методі, Porinat et al. [440] виявили, що збільшення кількості підшкірного жиру є негативним прогностичним фактором у пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, що отримують терапію ніволумабом.

Даних про вплив ІМТ на ефективність таргетної терапії раку легень надзвичайно мало. Patel et al. [428] проводили ретроспективне дослідження за участі 2301 хворих з мНДКРЛ, які отримували хіміотерапію у комбінації з бевацизумабом або без нього. Автори дійшли висновку, що збільшення маси тіла в процесі лікування більш, ніж на 5 % асоційоване з кращою ВБП та ЗВ. Крім того, збільшення ІМТ можна вважати раннім проявом клінічної користі від медикаментозної терапії. Shukla et al. [494] у своєму мета-аналізі не виявили зв'язку між ІМТ та виживаністю. Застосування бевацизумабу у пацієнтів з ожирінням не збільшувало частоту важких небажаних явищ та не погіршувало прогноз. Проте, у дослідженні зв'язку між конституцією тіла та ефективністю анлотинібу, який, як і бевацизумаб, є інгібітором неоангіогенезу, було встановлено негативний вплив ожиріння на ВБП та ЗВ [618].

Прогностичне значення ІМТ в аспекті впливу на ефективність таргетної терапії раку легень вивчали не лише для інгібіторів неоангіогенезу, але і для інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Chen et al. [99] проводили дослідження, до якого були залучені 513 пацієнтів з мутацією EGFR, хворих з мНДКРЛ, що отримували терапію ІТК. Було встановлено, що пацієнти з надлишковою масою тіла та ожирінням мають кращу ЗВ, ніж пацієнти з нормальною масою тіла.

Siringo et al. [495] вивчали зв'язок між ІМТ та виживаністю пацієнтів з перебудовами ALK, хворих з мНДКРЛ. Усі пацієнти отримували алектиніб в якості першої лінії терапії. Надлишкова маса тіла та ожиріння асоціювалися з вищою ефективністю алектинібу та кращою ВБП та ЗВ.

Таким чином, зв'язок між раком легень та ІМТ має свої нюанси і може залежати від раси, етнічної приналежності, застосовуваної медикаментозної терапії. Крім того, різне прогностичне значення мають статичне і динамічне визначення ІМТ, а також особливості розташування жирової тканини в організмі пацієнта.

1.4. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на НДКРЛ та РГЗ

1.4.1. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на НДКРЛ. Запалення сприяє появі злоякісних пухлин, їх росту та метастазуванню. Пухлинні клітини тісно взаємодіють з оточуючими їх запальними та стромальними клітинами, формуючи пухлинне мікрооточення [170]. Клітинні ефектори та медіатори запалення також є його важливими складовими. Для одних типів злоякісних пухлин запалення наявне до розвитку пухлини і є провокуючим чинником канцерогенезу. Для інших, навпаки, онкогенні зміни призводять до появи запального мікрооточення, на фоні якого розвивається рак. Незалежно від походження, навіть запалення слабкого ступеня має багатогранний вплив на канцерогенез, оскільки сприяє росту, виживанню та проліферації пухлинних клітин, стимулює ангіогенез та метастазування, порушує адаптивні імунні

відповіді та впливає на ефективність протипухлинної медикаментозної терапії [377].

Загалом запалення здебільшого пов'язують із поганим прогнозом у онкологічних пацієнтів. За останнє десятиліття було встановлено, що деякі показники запалення, такі як ІЛ-6, С-реактивний протеїн, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), прогностичний індекс харчування (PNI), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), співвідношення моноцитів до лімфоцитів (MLR) та індекс системного запалення (SII) мають прогностичне значення [542, 553, 593, 594]. На відміну від ІЛ-6 та С-реактивного протеїну, біомаркери на основі запальних клітин, такі як PLR, NLR, MLR, SII є широкодоступними, оскільки розраховуються на підставі розширеного клінічного аналізу крові, що є рутинним лабораторним методом дослідження в онкології. Дані маркери складаються з двох або трьох типів запальних клітин, тому є більш об'єктивними та мають вище прогностичне значення [329].

Нейтрофіли є джерелом матриксної металопротеїнази 9, яка бере участь в ангіогенезі та сприяє пухлинній інвазії і метастазуванню. Крім того, нейтрофіли можуть вивільняти активні форми кисню та моделювати експресію ліганду, пов'язаного із фактором некрозу пухлини, що індукує апоптоз. Ці клітини здатні одночасно активувати різні імунні клітини, посилюючи їх протипухлинний ефект. Проте, крім захисної дії, нейтрофіли можуть зазнавати впливу злоякісних пухлин та активувати сигнальні шляхи, такі як JAK/STAT, тим самим порушуючи імунну рівновагу та сприяючи уникненню від протипухлинної імунної відповіді. Крім того, фактор росту ендотелію судин та нейтрофільна еластаза, які є гранульованими компонентами нейтрофілів, сприяють ангіогенезу та поширенню пухлинних клітин [206].

Лімфоцити є основними клітинами імунної системи, що включають такі варіанти, як В-лімфоцити, Т-лімфоцити та натуральні клітини-кілери (NK-клітини). За клітинний імунітет відповідають Т-клітини, які активуються після контакту з антигеном. Пухлинні клітини мають специфічну антигенність, тому Т-клітини можуть атакувати їх безпосередньо після контакту. За гуморальний

імунітет відповідають В-лімфоцити. Асоційовані з пухлиною В-лімфоцити в легенях здатні диференціюватися в плазматичні клітини, одним із важливих призначень яких є синтез пухлиноспецифічних антитіл. Примітно, що хворі на рак легень мають вищу концентрацію реактивного до антигена імуноглобуліну та більшу кількість В-лімфоцитів. Чим більша кількість плазматичних клітин та В-лімфоцитів, тим кращою є виживаність хворих на рак легень. НК-клітини здатні прямо або опосередковано знищувати пухлинні клітини. Вони можуть розпізнавати та зв'язуватися із пухлинними клітинами шляхом формування специфічного імунного синапсу клітина-мішень. Захисний механізм є аналогічним тому, який залучають цитотоксичні Т-лімфоцити. Активація фактора некрозу пухлин та вивільнення цитотоксичних везикул, що містять активуючі апоптоз ферменти перфорин та серин-протеазу гранау, забезпечують протипухлинну дію цих клітин. Низький відсоток лімфоцитів у клінічному аналізі крові вказує на поганий прогноз у хворих на рак легень [202].

Тромбоцити виконують функцію захисту пухлинних клітин від літичної дії НК-клітин та гемодинамічного стресу, спричиненого вивільненням вторинних медіаторів, цитокінів та факторів росту. Це сприяє полегшенню епітеліально-мезенхімального переходу, посиленню інвазивних властивостей пухлинних клітин та їх екстравазації, а також ремоделюванню судин та ангіогенезу [621]. Крім того, тромбоцити можуть активувати сигналізацію YAP1 та призводити до блокування анікісу – специфічної форми апоптозу, спричиненої неправильною адгезією клітин або втратою адгезії позаклітинного матриксу. Для того, щоб метастазувати, пухлинна клітина повинна подолати анікіс. Гіпоксія та окисний стрес, спричинені пухлиною, можуть сприяти подоланню цього біологічного бар'єра [177]. Після потрапляння в кровотік пухлинні клітини утворюють циркулюючі комплекси з тромбоцитами та лейкоцитами. Формування мікроемболів є вирішальним етапом у метастазуванні пухлини і, як наслідок, основним фактором низької виживаності пацієнтів. Загалом, високий рівень тромбоцитів на етапі до початку лікування раку легень є фактором низької БРВ, ВБП та ЗВ [642].

Одним із найбільш поширених маркерів, що використовують для оцінки ступеня системного запалення, є SII. SII забезпечує вивчення поєднаного впливу тромбоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів. У дослідженні Huang et al. [204] брали участь 8877 хворих на НДКРЛ. Було встановлено, що високий SII асоційований з гіршою ВБП та ЗВ. Крім того, виявлено пряму залежність між SII та стадією НДКРЛ. Чим вищими були показники системного запалення, тим вищу стадію захворювання мали пацієнти. Keit et al. [260], Shoi [492] та Kucuk et al. [278] продемонстрували, що медіана ЗВ більша у пацієнтів з низьким SII. Вказані автори дійшли висновку, що SII має прогностичне значення у хворих на НДКРЛ.

NLR – це індекс, який відображає ступінь системного запалення шляхом визначення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів. Ozturk et al. [416] у своєму дослідженні встановили, що NLR може бути прогностичним маркером ЗВ у хворих на НДКРЛ. Проте, зв'язку із ВБП не було виявлено. Kiriş et al. [265] визначили, що цей маркер запалення має не тільки прогностичне значення щодо виживаності пацієнтів, але також може бути предиктором ефективності терапії ніволумабом у хворих з мНДКРЛ. Збільшення NLR більш як на 30 % протягом першого циклу медикаментозної терапії вказувало на скорочення часу до реєстрації терапевтичної невдачі порівняно з тими, чий NLR залишався на стабільному рівні або зменшувався. Щодо зв'язку NLR та хіміотерапії, то Wang et al. [594] повідомили, що високий NLR у хворих на мНДКРЛ, що застосовували хіміотерапію на основі платини, асоційований з гіршою ЗВ, водночас зв'язку з ВБП не було виявлено.

Platini et al. [437] вивчали прогностичне значення NLR та PLR у хворих на мНДКРЛ, що отримували імунотерапію. Було встановлено, що обидва маркери є незалежними предикторами БРВ та ЗВ. Високі NLR та PLR були асоційовані з поганим прогнозом. Nguyen et al. [397] у своєму мета аналізі, який включав 4597 хворих на НДКРЛ встановили, що високі NLR та PLR пов'язані з низькою ефективністю імунотерапії. Це, в свою чергу, обумовлювало низьку ВБП та ЗВ пацієнтів.

ALI – це індекс, який використовують як прогностичний фактор у хворих на мНДКРЛ. Він відображає поєднаний вплив ІМТ, рівня альбуміну крові та NLR. Jiang et al. [235] встановили, що високий ALI є позитивним предиктором виживаності. Даний індекс дозволяє оцінити не тільки рівень системного запалення в організмі пацієнта, але і його харчовий статус. Низький рівень альбуміну крові вважається негативним прогностичним чинником. Лікування гіпоальбумінемії може підвищити ефективність медикаментозної терапії раку легень [176].

Таким чином, маркери запалення широко використовують для прогнозування перебігу захворювання, а також як предиктори ефективності медикаментозної терапії раку легень. Проте, гетерогенність цього захворювання та особливості застосовуваної терапії обумовлюють відмінності у прогностичному значенні різних маркерів.

1.4.2. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих на РГЗ. Подібно до раку легень, РГЗ тісно пов'язаний із системним запаленням, а лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, тромбоцити, білки гострої фази та запальні цитокіни розглядаються як потенційні предиктори ефективності медикаментозної терапії та виживаності пацієнтів. У хворих на РГЗ найбільш широко використовуються такі маркери запалення: PLR, NLR, MLR та SII [102].

Тромбоцити є одними з основних регуляторів запалення, що беруть участь у канцерогенезі, рості та поширенні РГЗ. Ці клітини крові зазнають значного впливу з боку пухлини і набувають здатності стимулювати ангіогенез та сприяти метастазуванню пухлинних клітин. Тромбоцити здатні до рекрутингу та стимулювання диференціації моноцитів, регуляції презентації антигена дендритними клітинами та утворення позаклітинних пасток нейтрофілів, тим самим модулюючи вроджений імунітет. Крім того, за допомогою механізму, залежного від лізофосфатної кислоти, тромбоцити сприяють метастазуванню [514]. Тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин та трансформуючий фактор росту бета продукуються клітинами РГЗ та сприяють підтримці

проліферативних сигналів, тим самим обумовлюючи прогресування захворювання. Потенційними посередниками, які активують патологічну сигналізацію, що призводить до міграції клітин РГЗ, є позаклітинні везикули, отримані з тромбоцитів [674]. Tang et al. [530] встановили, що активовані тромбоцити, що мають високу експресію CD36 порівняно з тромбоцитами у стані спокою вивільняють значну кількість цитокінів та факторів росту, що активують сигнальний шлях PDGFR- β /COX-2 та стимулюють синтез прозапальних факторів, посилюючи метастатичний потенціал клітин РГЗ. Це підтверджує роль тромбоцитів у прогресуванні РГЗ.

У периферичній крові пухлинні клітини РГЗ разом із тромбоцитами утворюють специфічні комплекси. Для того, щоб закріпитися на тромбоцитах клітини РГЗ посилюють регуляцію аберантних поверхневих білків. Завдяки зшиваючим лігандам білків плазми та білкам адгезії комплекси фіксуються до судинної стінки. Даний механізм дозволяє пухлинним клітинам уникнути апоптозу. Комплекси тромбоцитів та пухлинних клітин зупиняються в дрібних судинах різних органів, де з часом вони поширюються за межі судинної стінки та починають рости [489]. Клітини РГЗ у відповідь на активуючу дію тромбоцитів синтезують значну кількість IL-8, який збільшує їх інвазивний потенціал. Хворі на РГЗ, що отримували терапію аспірином, мали нижчий рівень IL-8, тому їх тромбоцити не стимулювали пухлинну інвазію [243].

Нейтрофіли також відіграють важливу роль у розвитку системного запалення. Підвищений рівень нейтрофілів характерний для багатьох злоякісних новоутворень, включаючи РГЗ. Wu et al. [613] встановили, що висока кількість нейтрофілів пов'язана з резистентністю до терапії та агресивністю захворювання. Клітини РГЗ виділяють специфічні фактори, які підвищують виживаність нейтрофілів та експресію прозапальних цитокінів, таких як СС-хемокін-ліганду-2-4, IL-1 β , матриксної металопротеїдази 9 та індукцибельної синтази оксиду азоту. При культивуванні нейтрофілів разом із клітинами РГЗ, стійкими до хіміотерапії, спостерігалось посилення секреції матриксної

металопептидази 9. Разом ці дані вказують на тісну взаємодію між нейтрофілами та клітинами РГЗ в регулюванні чутливості до медикаментозної терапії.

Нейтрофіли сприяють поширенню клітин РГЗ шляхом виділення ангіогенних факторів та медіаторів запалення, таких як активні форми кисню, матриксна металопротеїназа 9 та фактор росту ендотелію судин. Крім того, нейтрофіли активно впливають на пухлинне мікрооточення, зсуваючи його у бік імуносупресії. Ці клітини пригнічують цитотоксичні Т-лімфоцити та підтримують метастатичний потенціал циркулюючих пухлинних комплексів [199]. Із нейтрофілами пов'язане утворення позаклітинних пасток (NETs). Це явище, характерне для багатьох злоякісних новоутворень, включаючи РГЗ, дістало назву NETosis. Прогресування, метастазування та тромбоемболічні ускладнення, що розвиваються у хворих на РГЗ, часто пов'язують із NETosis. За своєю природою NET є павутиноподібною структурою, що складається із ДНК та внутрішньоклітинного вмісту. Клітини РГЗ виділяють у кровообіг про-NETotic фактори, прозапальні фактори та позаклітинні везикули, які активують ендотелій та тромбоцити, провокуючи вивільнення NETs. У свою чергу, NETs захоплюють циркулюючі пухлинні комплекси та сприяють їх закріпленню в ділянці пошкодженого ендотелію, тим самим створюючи сприятливі умови для появи метастатичної ніші. У NETosis задіяні переважно незрілі циркулюючі нейтрофіли [504].

Відсоток лімфоцитів в організмі пацієнта досить точно відображає його загальний імунний статус. Особливе значення мають лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Хемокіни, що виділяють клітини пухлинного мікрооточення, залучають лімфоцити периферичної крові до пухлини, де вони націлюються на мембранні ліганди та пухлинні антигени, таким чином проявляючи свою протипухлинну дію. Тому лімфоцити мають ключове значення у формуванні протипухлинного імунітету. Збільшення кількості лімфоцитів з протипухлинними властивостями асоційоване з кращим прогнозом та меншою поширеністю захворювання [128]. Лімфоцити можуть виконувати різні функції і здебільшого їх дія спрямована на пригнічення міграції та проліферації

пухлинних клітин та їх цитотоксичну смерть. Проте протипухлинна дія значною мірою обумовлена субпопуляцією лімфоцитів, яка переважає у пухлинному мікрооточенні. Висока експресія цитотоксичних Т-лімфоцитів асоційована з розвитком локального запалення та сприятливим прогнозом. Подібний ефект мають Т-клітини хелпери, що виробляють інтерферон γ та IL-2, тим самим забезпечуючи активацію механізмів знищення клітин РГЗ [592]. Цитотоксичні Т-лімфоцити спочатку розпізнають пухлино-асоційовані антигени. Після цього виділяють гранзими та перфорин для знищення клітин РГЗ шляхом гранулярного екзоцитозу. Проте, не всі субпопуляції Т-клітин хелперів мають протипухлинну дію. Наприклад, Т-хелпери 17 виділяють у пухлинне мікрооточення IL-17, який асоційований із пропухлинними ефектами [479].

Вважається, що індекс NLR відображає стан не тільки системного запалення, але і пухлинного мікрооточення. Високі рівні цього маркера асоційовані з негативним прогнозом. Savioli et al. [472] у своєму мета-аналізі, що включав 42 дослідження, встановили, що високий NLR на передопераційному етапі у хворих на РГЗ пов'язаний з низькою БРВ та ЗВ. Cullinane et al. [111] оцінювали NLR у якості предиктора повної патологічної відповіді у пацієнтів, що отримують неoad'ювантну хіміотерапію. Було встановлено, що низький NLR асоційований з кращою 5-річною виживаністю та є незалежним предиктором повної патологічної відповіді у пацієнтів з I–III стадіями РГЗ.

Mumoz-Montano et al. [385] у дослідженні за участі 1519 хворих з локально поширеним РГЗ вивчали прогностичне значення NLR для різних підтипів РГЗ. Автори встановили, що даний індекс може передбачити повну патологічну відповідь лише у пацієнтів з тричі негативним та HER2-позитивним РГЗ. Yildirim et al. [634] досліджували прогностичну роль NLR, PLR, SII та PNI. Усі індекси були значною мірою пов'язані з виживаністю, але предиктором повної відповіді був визначений лише PLR. Значно менш активно досліджується прогностична роль NLR у хворих з метастатичним РГЗ. У дослідженні Inoue et al. [215] даний індекс визначено як незалежний предиктор загальної виживаності у пацієнтів з олігометастатичним РГЗ.

У хворих з метастатичним РГЗ часто спостерігається підвищення рівня тромбоцитів крові. Відповідно високий PLR здебільшого пов'язаний із поганим прогнозом. Truffi et al. [545] дослідили показники периферичної крові 1763 хворих з раннім естроген-позитивним HER2-позитивним РГЗ. Було встановлено, що передопераційний рівень PLR може використовуватися для стратифікації ризику та посилення або, навпаки, послаблення терапії. Примітно, що у цьому дослідженні NLR не мав прогностичного значення. Onagi et al. [408] виявили зв'язок між імуносупресивним статусом лімфоцитів, що інфільтрують пухлину та високими показниками PLR. Пухлини у пацієнтів з високими NLR та PLR мали більше клітин CD3CD4Foxp3. Тому пацієнти з високою кількістю лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, та низьким PLR мали сприятливий прогноз.

PLR широко досліджують у якості предиктора повної патологічної відповіді у пацієнтів, що отримували неоад'ювантну хіміотерапію для лікування РГЗ. Ma et al. [347] дослідили показники периферичної крові хворих на РГЗ, серед яких 50 % отримали повну підповідь на неоад'ювантну терапію. Автори зробили висновок, що низький PLR є незалежним предиктором повної патологічної відповіді.

Morkavuk et al. [376] встановили, що високий PLR асоційований із ризиком метастазування у регіонарні ЛВ. У пацієнтів з високим PLR у 0,43 рази частіше діагностують метастази у сторожових ЛВ. Ishizuka et al. [216] доповнили, що дане твердження є вірним лише для сторожових ЛВ, водночас як поява метастазів у несторожових ЛВ асоційовані з низьким PLR.

SII вважається більш складним маркером, який відображає стан системного запалення. Деякі дослідження продемонстрували, що прогностичне значення SII вище, ніж PLR та NLR [234]. У дослідженні, в якому брало участь 262 хворих з раннім РГЗ, що отримували неоад'ювантну хіміотерапію, було встановлено, що низький SII асоційований із кращою БРВ та ЗВ [93]. Крім того, SII можна застосовувати для прогнозування у хворих з HER2-позитивним РГЗ, що отримують ад'ювантну терапію трастузумабом. У дослідженні за участі

147 пацієнтів SII був визначений як незалежний предиктор загальної виживаності [236].

Li et al. [307] дослідили, що високий SII асоційований з більш молодим віком пацієнтів, експресією рецепторів прогестерону та експресією HER2. Даний маркер визначений незалежним предиктором низької БРВ для усіх підтипів РГЗ. Liu et al. [334] встановили, що високий SII є предиктором метастазування у несторожові ЛВ після того, як сторожові ЛВ виявилися позитивними.

Таким чином, дослідження маркерів запалення для прогнозування виживаності та ефективності медикаментозної терапії у хворих на РГЗ заслуговує на увагу. Розширений клінічний аналіз крові є рутинним лабораторним аналізом, перевагами якого є доступність та простота. Дослідження основних маркерів запалення, разом з іншими прогностичними факторами, дозволить обрати найкращі стратегії для лікування пацієнтів.

1.5. Пухлинне мікрооточення як детермінанта виникнення, біологічної поведінки та прогресування раку легень та раку грудної залози

Пухлинне мікрооточення викликає зростаючий інтерес як додаткова терапевтична мішень або як потенційне джерело прогностичних факторів для таргетної та імунотерапії. Пухлинне мікрооточення представлене гетерогенною популяцією пухлинних клітин, судин, стром, імунних клітин, білків позаклітинного матриксу та сигнальних медіаторів [387]. Наявність хронічного запалення у хворих на НДКРЛ може порушувати диференціювання імунних клітин, що призводить до дисбалансу пропухлинних та протипухлинних клітин, що, в свою чергу, стимулює появу механізмів уникнення від імунної відповіді та зменшення ефективності медикаментозної терапії. У цьому контексті пухлинне мікрооточення можна розглядати як основу для прогнозування перебігу НДКРЛ та як мішень для розробки нових препаратів таргетної дії.

Дослідження пухлинного мікрооточення у хворих на НДКРЛ засновані на використанні гістологічних та ІГХ методів. Одними з базових клітин пухлинного мікрооточення є лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Ці клітини широко

досліджують в аспекті прогнозування виживання пацієнтів та відповіді на протипухлинну терапію. Здебільшого висока інфільтрація лімфоцитами передбачає кращу виживаність. Проте, існують різні популяції імунних клітин, які мають неоднозначні прогностичні значення. Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+), Т-клітини хелпери та прозапальні (M1) макрофаги асоційовані з позитивним прогнозом. Разом з тим, має значення локалізація імунних клітин у пухлинному мікрооточенні. Розташування цитотоксичних лімфоцитів та Т-клітин хелперів у стромі пухлини здебільшого пов'язане з кращою відповіддю на лікування та кращим прогнозом [157]. Прогностичне значення CD8+ найбільш виражене для плоскоклітинного НДКРЛ, тоді як поєднання CD20+ та CD8+ – для аденокарцином [263].

Все більше авторів схиляються до думки, що причини стійкості до таргетної та імунотерапії раку потрібно шукати у складній взаємодії між пухлинними клітинами та пухлинним мікрооточенням. Залежно від ступеня вираженості протипухлинного імунітету злоякісні пухлини можуть бути «холодними» та «гарячими». У «холодних» пухлинах переважає імуносупресивне мікрооточення, тому вони слабо відповідають на терапію інгібіторами імунних контрольних точок, хіміотерапію та променеви терапію. Для пухлин такого типу характерна висока експресія ко-інгібіторних молекул та низька інфільтрація імунними клітинами [28]. Найбільш потужними імуносупресивними клітинами, які призводять до появи «холодних» пухлин, є регуляторні Т-лімфоцити (Tregs), супресорні клітини мієлоїдного походження та асоційовані з пухлиною макрофаги.

Пухлинне мікрооточення НДКРЛ є динамічною структурою зі складною взаємодією імунних клітин. Імуносупресія має каскадний механізм розвитку. Супресорні клітини мієлоїдного походження порушують сигнальний шлях TCR, що обумовлює порушення активації CD4+ та CD8+ та призводить до значного зменшення експресії цих клітин в пухлинному мікрооточенні. Крім того, супресорні клітини мієлоїдного походження виділяють аргіназу 1, яка розщеплює аргінін, що є критичною амінокислотою для активації Т-клітин та

генерує оксид азоту у пухлинне мікрооточення. Усі разом ці фактори призводять до пригнічення активації CD8⁺ та CD4⁺ та накопичення Tregs. Tregs, подібно до супресорних клітин мієлоїдного походження мають потужні імуносупресивні властивості. Вони виділяють значну кількість цитокінів, пригнічуючи ефекти CD8⁺ та впливають на антигенпрезентуючі властивості імунних клітин, проявляючи таким чином імуносупресивну дію. Більш ефективно пригнічувати ефекти CD8⁺ можуть апоптотичні Tregs. У пухлинному мікрооточенні індукція апоптозу відбувається за рахунок впливу активних форм кисню на мітохондрії. Апоптотичні Tregs активують апоптоз шляхом окислювального стресу, тому імуносупресивні наслідки в пухлинному мікрооточенні є більш вираженими [137, 604].

Важливим компонентом пухлинного мікрооточення є асоційовані з пухлиною макрофаги. Lo Russo et al. [339] досліджували роль асоційованих із пухлиною макрофагів у гіперпрогресії у хворих на НДКРЛ. Було встановлено, що пухлинна тканина усіх пацієнтів з гіперпрогресією до початку медикаментозної терапії була інфільтрована M2-подібними CD163⁺CD33⁺PD-L1⁺ епітеліоїдними макрофагами. Li et al. [304] у ретроспективному дослідженні за участі 33 хворих, що мали II–IV стадії НДКРЛ та отримували терапію інгібіторами імунних контрольних точок, встановили прогностичну цінність CD8⁺, CD8⁺PD-L1⁺ та макрофагів CD68⁺CD163⁺. Низькі рівні макрофагів CD68⁺CD163⁺ та CD8⁺PD-L1⁺ визначені як прогностичні ознаки кращої відповіді на терапію. Liu et al. [338] встановили, що в переважній більшості випадків НДКРЛ основним типом клітин, що експресують рецептори PD-L1, є CD68⁺ макрофаги. До того ж існує зв'язок між рівнем PD-L1 в макрофагах, пухлинних клітинах та інфільтрацією клітинами CD8⁺, що свідчить про приналежність високої експресії PD-L1 до ознак «гарячих» пухлин.

Нейтрофіли у пухлинному мікрооточенні негативно корелюють із клітинами CD8⁺, CD4⁺ та їх субгрупами, такими як Th17 та Th1, що свідчить про їх імуносупресорні ефекти. Виснаження нейтрофілів може подолати резистентність до інгібіторів імунних контрольних точок [39].

Аномальний розвиток судин є частиною пухлинного мікрооточення та важливим механізмом росту, розвитку та поширення НДКРЛ. Ендотеліальний фактор росту судин та його рецептор (VEGF/VEGFR) належать до сімейства білків, що відіграють ключову роль в ангіогенезі та забезпечують проникність судин шляхом регулювання міграції, диференціювання та проліферації ендотеліальних клітин. VEGF порушують процеси дозрівання та презентації антигена антигенпрезентуючими клітинами, зокрема НК-клітинами, дендритними клітинами та Т-клітинами, при цьому посилюючи імуносупресивні ефекти Tregs [526]. Ren et al. [455] продемонстрували, яким чином можна подолати резистентність до інгібіторів імунних контрольних точок. Автори поєднували терапію бевацизумабом, атезолізумабом та хіміотерапію, що дозволило досягти значного покращення ВБП та ЗВ у хворих з мНДКРЛ. Відповідь на таку терапевтичну схему не залежала від рівня експресії PD-L1 та генетичного статусу пухлини, що підтвердило незаперечну роль ангіогенезу у розвитку резистентності до інгібіторів імунних контрольних точок.

Таким чином, клітини пухлинного мікрооточення відіграють значну роль у розвитку НДКРЛ, метастазуванні та відповіді на медикаментозну терапію, тому можуть розглядатися як прогностичні маркери перебігу захворювання та відповіді на таргетну терапію.

На відміну від НДКРЛ, який найчастіше виникає на фоні хронічного запалення, спричиненого палінням та відзначається високою інфільтрацією імунними клітинами, для РГЗ характерна низька імуногенність. Винятком є здорові носії мутації BRCA1 та BRCA2 [405]. Імунне мікрооточення в здоровій тканині РГЗ в основному представлене макрофагами CD68+, лімфоцитами CD8+ та дендритними клітинами CD11+. Ці клітини концентруються в безпосередній близькості до клітин епітелію та проток. В-лімфоцити CD20+ та Т-лімфоцити CD4+ зустрічаються зрідка або взагалі відсутні в тканині грудної залози [279]. Kumar et al. [120] методом секвенування встановили, що лімфоцити CD4+ та CD8+ та макрофаги CD68+ є найбільш широко представленими імунними клітинами в грудній залозі. В-лімфоцитів було виявлено значно меншу кількість.

Серед них найчастіше зустрічалися плазмоцити, що продукували імуноглобуліни G та A.

Грудна залоза під впливом гормональних коливань, що виникають під час статевого дозрівання, вагітності та менструального циклу, зазнає постійних змін. Ці зміни стосуються також імунного мікрооточення. В процесі старіння зменшується популяція адаптивних імунних клітин та збільшується активність вродженого імунітету. Про тісний зв'язок між епітеліальними клітинами грудної залози та імунними клітинами свідчить їх тісне, ніби вбудоване розташування. Проте з віком спостерігається збільшення щільності макрофагів CD163+ у стромі та зниження щільності Т-лімфоцитів поблизу епітелію, що є свідченням появи старіючого імунного мікрооточення та імуносупресії [671].

У пухлинному мікрооточенні РГЗ кількість імунних клітин значно більша, ніж у нормальній тканині грудної залози. В процесі розвитку та прогресування захворювання залучаються імунні клітини лімфоїдного та мієлоїдного походження. Так, В-лімфоцити розпізнають та презентують пухлинні антигени, створюючи передумови для активації Т-лімфоцитів. Крім того, В-лімфоцити забезпечують прозапальну передачу сигналів шляхом секреції IFN- γ , синтезують пухлиноспецифічні антитіла та завдяки гранзимам можуть напряду знищувати пухлинні клітини РГЗ [183].

Лімфоцити CD4+ секретують цитокіни, сприяючи активації CD8+ у протипухлинній відповіді, активують макрофаги для знищення патогенів та В-лімфоцити для синтезу пухлиноспецифічних антитіл. Лімфоцити CD8+ виділяють мембранолітичні речовини, такі як гранзими та перфорин, забезпечуючи елімінацію пухлинних клітин [162].

Tregs є особливою підгрупою лімфоцитів, основною функцією яких є регуляція активації В- та Т-лімфоцитів. Імуносупресивні клітини разом із клітинами РГЗ виробляють цитокіни та хемокини, таким чином залучаючи Tregs у пухлинне мікрооточення. Tregs пригнічують протипухлинну імунну відповідь шляхом впливу на інгібіторні сигнали LAG-3 та CTLA-4, а також шляхом синтезу метаболітів та цитокінів, що мають імуносупресивні властивості, таких як

TGF- β та IL-10. Крім того, під впливом Tregs клітини РГЗ можуть почати синтез TGF- β , що є важливим механізмом уникнення від імунної відповіді [649].

Менш поширеними, але не менш важливими клітинами пухлинного мікрооточення РГЗ є NK-клітини. Вони володіють унікальною здатністю виявляти та знищувати пухлинні клітини. Крім того, NK-клітини виділяють прозапальні цитокіни TNF- α та IFN- γ , які є важливими для імунного нагляду. Дендритні клітини – це потужна антигенпрезентуюча система, яка забезпечує адаптивні імунні відповіді шляхом поглинання та презентування антигена на молекулах МСН класу I та II. Дендритні клітини здатні подавати імуномодуючі сигнали та сприяти протипухлинній дії шляхом синтезу інтерферону типу 1 [539].

До мієлоїдного ряду імунних клітин належать макрофаги типу 1 і 2 та супресорні клітини мієлоїдного походження. Макрофаги CD68+ елімінують пухлинні клітини РГЗ шляхом прямого фагоцитозу. Крім цього, вони активують NK-клітини та Т-лімфоцити за допомогою секреції прозапальних хемокінів і цитокінів (CXCL10, IL-1, TNF- α) та презентації антигена. Макрофаги CD163+ секретують цитокіни, що стимулюють Tregs та пригнічують лімфоцити CD8+. До таких цитокінів належать IL-10 та TGF- β . Макрофаги типу M2 сприяють ангіогенезу, проліферації пухлинних клітин РГЗ та ремоделюванню тканин шляхом синтезу таких факторів, як VEGF, FGF, EGF та TGF- β [511].

Супресорні клітини мієлоїдного походження інгібують дендритні клітини, NK-клітини та Т-лімфоцити, стимулюють поляризацію асоційованих з пухлиною макрофагів до типу M2 та рекрутують Tregs в пухлинне мікрооточення. Ці імуносупресорні клітини пригнічують Т-клітинні реакції неоантиген- та антиген-специфічним способом, а також порушують антиген-специфічну Т-клітинну толерантність [48].

Серед усіх варіантів РГЗ HER2-позитивний підтип вирізняється своєю імуногенністю. Висока інфільтрація пухлини лімфоцитами асоційована із сприятливим прогнозом як для гормон-позитивних, так і для гормон-негативних пухлин [35]. Більша кількість лімфоцитів до початку неoad'ювантної терапії

пов'язана з покращенням ЗВ у хворих з HER2-позитивним РГЗ [403]. Присутність Tregs, навпаки, погіршує ВБП та ЗВ. Крім абсолютного числа Tregs має значення їх співвідношення із лімфоцитами CD8⁺. Високе співвідношення CD8⁺/Tregs є предиктором кращого прогнозу [521]. На відміну від тричі негативного РГЗ висока інфільтрація пухлинного мікрооточення НК-клітинами пов'язана з кращою виживаністю хворих з HER2-позитивним РГЗ [69]. Водночас висока інфільтрація асоційованими з пухлиною макрофагами типу M2 пов'язана з гіршим прогнозом. У дослідженні, за участі 278 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ було встановлено, що висока експресія CD163⁺ в пухлинному мікрооточенні є незалежним предиктором низької виживаності [222].

Таким чином, пухлинне мікрооточення має значний вплив на перебіг злоякісних новоутворень. Проте цей вплив не є універсальним і залежно від багатьох супутніх факторів прогностичне значення імунних клітин може бути різним. Дослідження особливостей пухлинного мікрооточення може стати ключем до прогнозування ефективності медикаментозної терапії.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [9, 16, 382, 565]:

- Винниченко ОІ, Привалова АО, Смородська ОМ, Винниченко ОІ, Москаленко ЮВ. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури). *Art of Medicine*. 2018; 1(5): 85–91.
- Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(2): 345–352 doi: 10.15421/022449.
- Сулаєва О, Потоцька О, Козаков Д, Лівшун С, Панько М, Винниченко О, Москаленко Ю, Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. *Практична онкологія*. 2024; 7(1): 27–35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>.
- Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023; 11(3): 214–223. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2023>.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дисертаційна робота виконана в Сумському державному університеті на кафедрах онкології та радіології і патологічної анатомії. Для проведення дослідження було залучено 229 пацієнтів, які лікувалися в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі (СОКОЦ) з 2014 по 2024 рр.

Основні дослідження виконані за участі 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ, 109 хворих з мНДКРЛ та 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, які отримували таргетну терапію. Вивчали дані первинної медичної документації, включаючи результати комп'ютерних томографій (КТ), магнітно-резонансних томографій (МРТ), ультразвукових досліджень (УЗД), остеосцинтиграфій, мамографій, патогістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні заключення, результати клінічних, біохімічних аналізів крові та коагулограми.

Для вивчення прогностичного значення клініко-патологічних характеристик на рівні організму, включаючи ІМТ та маркери запалення, було залучено 109 хворих з мНДКРЛ та 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Для проведення морфологічного дослідження використовували пухлинну тканину 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ та 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Молекулярно-генетичне дослідження методом NGS виконували для 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Для епідеміологічного аналізу використані дані канцер-реєстру СОКОЦ, бюлетені Національного канцер-реєстру України та дані Global cancer statistics.

Проведення дослідження було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1/08 від 08 серпня 2024 року). Дослідження виконані згідно з Хельсінською декларацією (6 вид., перегляд 2008 р., Сеул) та Універсальної декларації біоетики та прав людини (2006 р.).

2.1. Характеристика обстежених хворих та дизайн дослідження

2.1.1. Характеристика хворих з радикально пролікованим НДКРЛ. Для проведення дослідження було залучено 42 пацієнти, які отримали радикальне лікування НДКРЛ в СОКОЦ з 2015 по 2018 рр. Критеріями включення вважали вік понад 18 років, ІА–ІІІВ стадії захворювання, відсутність тяжкої серцево-судинної та легеневої патології, наявність пухлинної тканини у вигляді парафінового блока, радикальне хірургічне втручання (лобектомія, білобектомія або пульмонектомія). Критеріями виключення були ІV стадія захворювання, супутні захворювання, що могли призвести до смерті пацієнта у найближчі роки, неoad'ювантна хіміотерапія або променева терапія та післяопераційні ускладнення. На рис. 2.1 представлена блок-схема відбору пацієнтів.

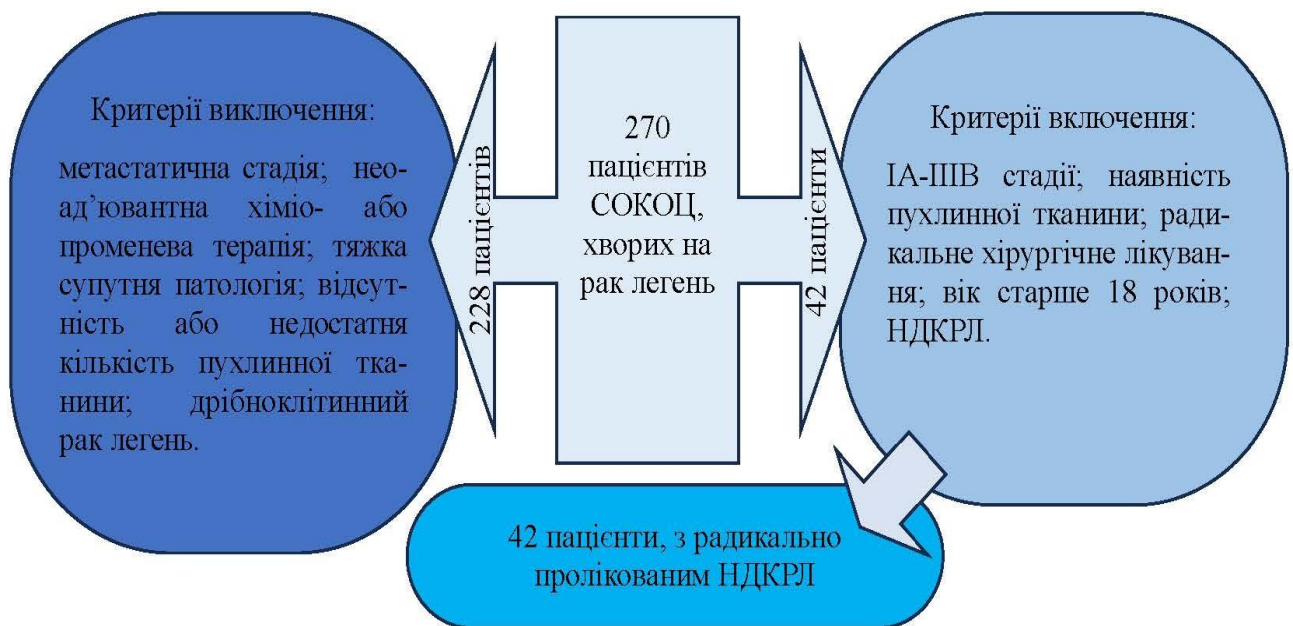


Рисунок 2.1 – Блок-схема відбору радикально пролікованих пацієнтів з НДКРЛ для участі у дослідженні

Пацієнти з ІВ–ІІІВ стадіями крім хірургічного лікування, отримували ад'ювантну хіміотерапію відповідно до гістологічного варіанта первинної пухлини. Дистанційну гамма-терапію сумарною вогнищевою дозою 30 Гр

проводили пацієнтам з категорією N2. Ад'ювантну хіміотерапію отримували 36, променеви терапію – 5 пацієнтів. Патологічні стадії оцінювали згідно з 8 вид. системи TNM-стадіювання пухлин (AJCC, 2017). При аналізі даних також враховували стать, вік, історію паління та гістологічний тип пухлини. Базові клінічні показники пацієнтів та їх пухлин представлені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Базові клініко-патологічні характеристики радикально пролікованих хворих на НДКРЛ

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42
Вік, років: середній інтервал < 60, n (%) ≥ 60, n (%)	58 29–75 22 (52,4) 20 (47,6)
Стать, n (%): жінки чоловіки	8 (19,0) 34 (81,0)
Стадія захворювання, n (%): IA–IIA IIB–IIIB	15 (35,7) 27 (64,3)
Категорія T, n (%): T1a–2a T2b–4	19 (45,2) 23 (54,8)
Категорія N, n (%): N0 N1–3	24 (57,1) 18 (42,9)
Ступінь диференціації, n (%): високо- та помірно диференційовані низькодиференційовані	26 (61,9) 16 (38,1)

Продовження таблиці 2.1

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42
Гістологічний варіант пухлини, n (%): аденокарцинома плоскоклітинний рак	20 (47,6) 22 (52,4)
Статус щодо паління, n (%): не палили ніколи теперішні або колишні курці	8 (19,0) 34 (81,0)
Тип хірургічного втручання, n (%): лобектомія пульмонектомія	25 (59,5) 17 (40,5)
Статус ECOG, n (%): 0 1	3 (7,1) 39 (92,9)
Загальна кількість макрофагів M1, n (%): ≥ 28 клітин/мм ² (висока експресія) < 28 клітин/мм ² (низька експресія)	15 (35,7) 27 (64,3)
Макрофаги M1 в пухлинних острівцях, n (%): ≥ 18 клітин/мм ² (висока експресія) < 18 клітин/мм ² (низька експресія)	16 (38,1) 26 (61,9)
Макрофаги M1 в стромі, n (%): ≥ 11 клітин/мм ² (висока експресія) < 11 клітин/мм ² (низька експресія)	18 (42,9) 24 (57,1)
Загальна кількість макрофагів M2, n (%): ≥ 38 клітин/мм ² (висока експресія) < 38 клітин/мм ² (низька експресія)	21 (50,0) 21 (50,0)
Макрофаги M2 в пухлинних острівцях, n (%): ≥ 13 клітин/мм ² (висока експресія) < 13 клітин/мм ² (низька експресія)	15 (35,7) 27 (64,3)

Продовження таблиці 2.1

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42
Макрофаги M2 в стромі, n (%):	
≥24 клітини/мм ² (висока експресія)	21 (50,0)
<24 клітини/мм ² (низька експресія)	21 (50,0)
Регуляторні Т-клітини (Foxp3+), n (%):	
<23 клітини/1 мм ² (низька експресія)	18 (42,9)
≥23 клітини/1 мм ² (висока експресія)	24 (57,1)
Цитотоксичні Т-клітини в острівцях (CD8+), n (%):	
<9 клітин/1 мм ² (низька експресія)	13 (40,0)
≥9 клітин/1 мм ² (висока експресія)	29 (60,0)
Цитотоксичні Т-клітини (CD8+) в стромі, n (%):	
<24 клітини/1 мм ² (низька експресія)	20 (47,6)
≥24 клітини/1 мм ² (висока експресія)	22 (52,4)
Експресія STAT6, n (%):	
низька експресія (<6 балів)	21 (50,0)
висока експресія (≥6 балів)	21 (50,0)
Статус гена TP53, n (%):	
дикий тип	23 (54,8)
мутантний тип	19 (45,2)
Експресія GLUT1, n (%):	
низька експресія (<9 балів)	29 (69,0)
висока експресія (≥9 балів)	13 (31,0)
Драйверні мутації, n (%):	
EGFR	2 (4,8)
ALK	1 (2,4)
BRAF	1 (2,4)
KRAS	7 (16,7)
NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 або PIK3CA	0 (0,0)
не вивлено жодної досліджуваної мутації	31 (73,7)

Після завершення радикального лікування НДКРЛ усі пацієнти перебували під спостереженням. Згідно із стандартами локальної практики для контролю захворювання у перші 2 роки після операції комп'ютерну томографію повторювали кожні 3 міс., в наступні 3 роки – кожних 6 міс. Після 5-річного періоду спостереження щороку виконували рентгенологічне обстеження ОГК. При появі нових скарг у пацієнта і підозрі рецидивування захворювання, візуалізаційні обстеження виконували позапланово.

Безрецидивною виживаністю вважали період часу від операції до реєстрації рецидиву захворювання. Загальною виживаністю вважали часовий інтервал між операцією та смертю пацієнта. Довготривале спостереження за кожним живим пацієнтом тривало мінімум 60 міс. Загалом інтервал періоду спостереження був від 2 до 106 міс. Дані про смерть пацієнтів було отримано в канцер-реєстрі СОКОЦ. Датою завершення збору даних було 01 липня 2024 року.

2.1.2. Характеристика хворих з метастатичним НДКРЛ. Для проведення дослідження було включено 109 пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом або інгібіторами тирозинкінази (ІТК) в СОКОЦ з 2014 по 2024 рр. Критеріями включення були вік старше 18 років, гістологічно підтверджений НДКРЛ, IV стадія НДКРЛ, терапія на основі бевацизумабу або ІТК (мінімум 2 цикли), доступні результати повного клінічного та біохімічного аналізу крові перед початком терапії бевацизумабом або ІТК. Критеріями виключення вважали відсутність в анамнезі пацієнтів терапії бевацизумабом або ІТК, дрібноклітинний рак легень, ранній НДКРЛ, інфекційні, аутоімунні або запальні захворювання протягом 2 тижнів до початку системної протипухлинної терапії, розвиток іншої злоякісної пухлини, неповні результати клінічного та біохімічного аналізу крові або їх відсутність. На рис. 2.2 представлена блок-схема відбору пацієнтів.

Більшість пацієнтів (79,8 %) отримували бевацизумаб у поєднанні з хіміотерапією в якості першої лінії терапії. Препарат вводили внутрішньовенно кожних 3 тижні у дозі 15 мг/кг. Дози хіміотерапії розраховували згідно

з інструкцією до препаратів для лікування НДКРЛ. Після завершення 4–6 курсів такого лікувального режиму, пацієнти без прогресії захворювання продовжували отримувати бевацизумаб у підтримуючому режимі у тих самих дозах і з тією самою частотою – до реєстрації прогресії захворювання або завершення 24 міс. лікування залежно від того, що станеться раніше.

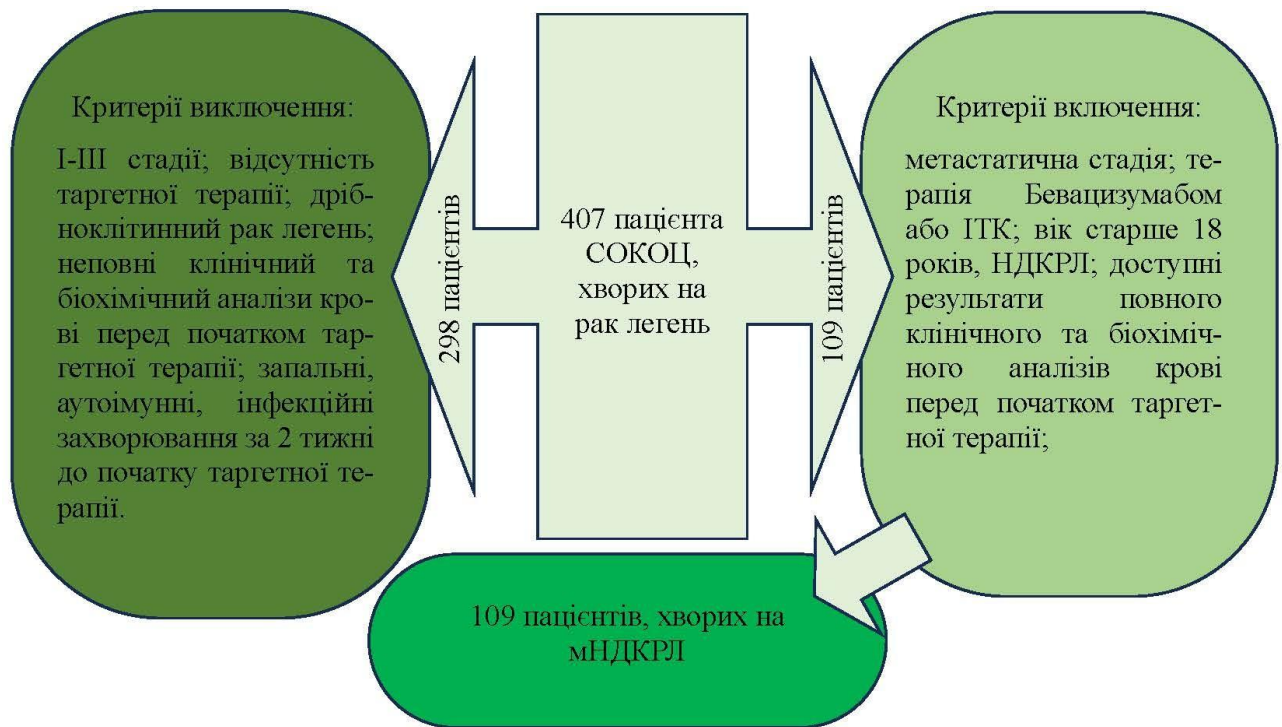


Рисунок 2.2 – Блок-схема відбору хворих з мНДКРЛ для участі у дослідженні

Близько 20,2 % пацієнтів використовували ІТК (ерлотиніб, гефітиніб), оскільки мали мутацію у гені EGFR. Для ерлотинібу добова доза складала 150 мг, для гефітинібу – 250 мг перорально 1 раз на добу. Пацієнти приймали ІТК постійно, без перерв, до настання прогресування захворювання. Базові клініко-патологічні показники пацієнтів та їх пухлин представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Базові клініко-патологічні характеристики хворих з мНДКРЛ

Клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=109
Вік, років: середній інтервал <65, n (%) ≥65, n (%)	60 33–82 70 (64,2) 39 (35,8)
Стать, n (%): жінки чоловіки	32 (29,4) 77 (70,6)
ІМТ, n (%): <25 ≥25	45 (42,3) 64 (58,7)
Паління, n (%): ніколи не палили колишні або теперішні курці	39 (35,8) 70 (64,2)
Кількість метастазів, n (%): <3 ≥3	74 (67,9) 35 (32,1)
Метастази в печінці, n (%): відсутні наявні	83 (76,1) 26 (23,9)
Метастази в легені, n (%): відсутні наявні	45 (42,3) 64 (58,7)
Метастази в плевру, n (%): відсутні наявні	55 (50,5) 54 (49,5)
Метастази в кістки, n (%): відсутні наявні	92 (84,4) 17 (15,6)

Продовження таблиці 2.2

Метастази в нирки, n (%): відсутні наявні	103 (94,5) 6 (5,5)
Метастази в головний мозок, n (%): відсутні наявні	105 (96,3) 4 (3,7)
Категорія T, n (%): T1–2 T3–4	56 (51,4) 53 (48,6)
Категорія N, n (%): N0–1 N2–3	34 (31,2) 75 (68,8)
Лікувальна схема, n (%): Бевацизумаб+хіміотерапія ІТК	87 (79,8) 22 (20,2)
NLR, n (%): ≤2,84 (низький) >2,84 (високий)	43 (39,4) 66 (60,6)
PNI, n (%): ≤40 (низький) >40 (високий)	75 (68,8) 34 (31,2)
SII, n (%): ≤791,2 (низький) >791,2 (високий)	50 (45,9) 59 (54,1)
HALP, n (%): ≤33,19 (низький) >33,19 (високий)	54 (49,5) 55 (50,5)

Для оцінювання відповіді на лікування усім пацієнтам кожних 2–3 цикли проводили комп'ютерну томографію відповідно до стандартів локальної практики. Результати досліджень аналізували відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST 1.1): повною відповіддю на лікування вважали повне зникнення первинної пухлини та метастазів; стабілізацією захворювання – зменшення пухлинного навантаження менш як на 30 % або збільшення менш як на 20 %; частковою відповіддю – зменшення пухлинного навантаження більш як на 30 %; прогресією захворювання – збільшення пухлинного навантаження більш ніж на 20 % або поява нових метастатичних вогнищ.

Об'єктивну відповідь на лікування обчислювали як відсоток осіб із частковою відповіддю та повною відповіддю на лікування. Ступенем контролю над захворюванням вважали відсоток осіб з повною відповіддю, частковою відповіддю та стабілізацією захворювання. ВБП рахували як різницю між датою реєстрації прогресії захворювання та датою початку таргетної терапії. ЗВ рахували як різницю між датою смерті унаслідок прогресії захворювання або з іншої причини та датою початку таргетної терапії. Період спостереження продовжувався до смерті пацієнта або кінцевої дати збору даних (01 червня 2024 р.). Дані про дату смерті брали в канцер-реєстрі СОКОЦ.

2.1.3. Характеристика хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Для проведення дослідження були залучені 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, що лікувалися трастузумабом в СОКОЦ з 2014 по 2024 рр. Критеріями включення були вік >18 років, гістологічно та імуногістохімічно підтверджений діагноз HER2-позитивного РГЗ (3+ або 2+ та FISH-позитивний), IV стадія захворювання, терапія на основі трастузумабу (монотерапія або в комбінації з хіміотерапією, мінімум 2 цикли), доступні результати повного клінічного аналізу крові перед початком терапії трастузумабом. Критеріями виключення вважали невідомий підтип РГЗ або статус HER2, ранній РГЗ, відсутність терапії трастузумабом з будь-яких причин,

інша злоякісна пухлина в анамнезі, запальні, аутоімунні та інфекційні захворювання протягом двох тижнів до початку системного лікування. Період спостереження тривав не менше 18 міс. На рис. 2.3 представлена блок-схема відбору пацієнтів.

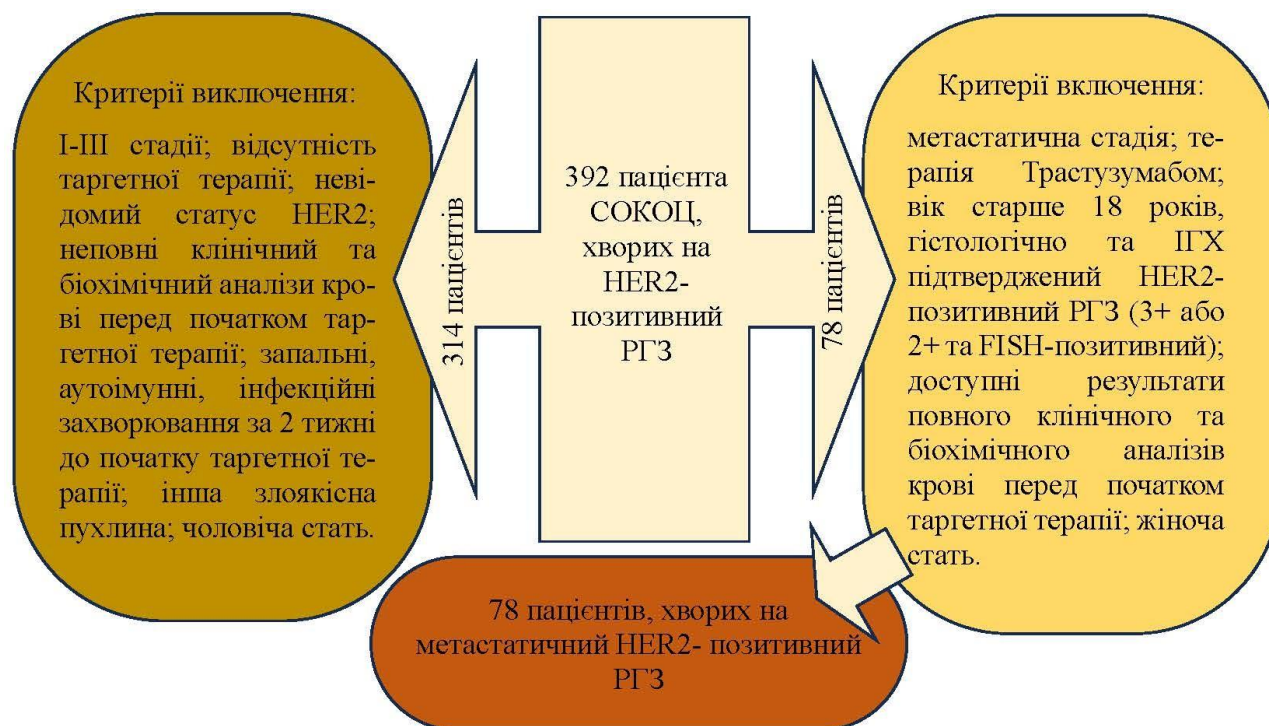


Рисунок 2.3 – Блок-схема відбору хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ

Пацієнти отримували трастузумаб у монотерапії або у складі комбінованої терапії з паклітакселом, доцетакселом або інгібіторами ароматази. Застосовували однотижневу або тритижневу схему. При однотижневій схемі навантажувальна доза трастузумабу становила 4 мг/кг протягом 90-хвилинної в/в інфузії, підтримуюча доза – 2 мг/кг протягом 30-хвилинної інфузії. При тритижневій схемі навантажувальна та підтримуюча доза складала 8 мг/кг та 6 мг/кг відповідно. Дози паклітакселу, доцетакселу та інгібіторів ароматази розраховували згідно з рекомендаціями в інструкціях до препаратів. Базові клініко-патологічні показники пацієнтів та їх пухлин представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Базові клініко-патологічні характеристики хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ

Клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=78
Вік, років: середній інтервал <55, n (%) ≥55, n (%)	55 27–77 33 (42,3) 45 (57,7)
Кількість метастазів, n (%): <3 ≥3	66 (84,6) 12 (15,4)
Менопаузальний статус, n (%): пременопауза постменопауза	24 (30,8) 54 (69,2)
Метастази в головний мозок, n (%): так ні	6 (7,7) 72 (92,3)
Метастази в легені, n (%): так ні	36 (46,2) 42 (53,8)
Метастази в печінку, n (%): так ні	21 (26,9) 57 (73,1)
Метастази в кістки, n (%): так ні	30 (38,5) 48 (61,5)
Метастази в плевру, n (%): так ні	5 (6,4) 73 (93,6)

Продовження таблиці 2.3

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=78
Категорія T, n (%):	
T1–2	39 (50,0)
T3–4	39 (50,0)
Категорія N, n (%):	
N0–1	65 (83,3)
N2–3	13 (16,7)
Ступінь диференціації пухлини, n (%):	
високо- або помірно диференційована	54 (69,2)
низькодиференційована	24 (30,8)
Гормональний статус, n (%):	
ER-/PR-	32 (41,0)
ER+/PR+	29 (37,2)
ER+/PR-	13 (16,7)
ER-/PR+	4 (5,1)
Рівень експресії Ki67, n (%):	
≤10 %	11 (14,1)
>10 %	67 (85,9)
ІМТ, n (%):	
<25,0	29 (37,2)
25,0–29,9	24 (30,8)
≥30,0	25 (32,0)
Схема на основі трастузумабу, n (%):	
монотерапія трастузумабом	27 (34,6)
трастузумаб+хіміотерапія	51 (65,4)
NLR, n (%):	
≤2,62	38 (48,7)
>2,62	40 (51,3)

Продовження таблиці 2.3

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=78
PLR, n (%): ≤153,8 >153,8	26 (33,3) 52 (66,7)
MLR, n (%): ≤0,22 >0,22	35 (44,9) 43 (55,1)
PIV, n (%): ≤155,4 >155,4	30 (38,5) 48 (61,5)
Макрофаги M1 (CD68+), n (%): >40 клітини/1 мм ² (висока експресія) ≤40 клітини/1 мм ² (низька експресія)	31 (39,7) 47 (60,3)
Макрофаги M2 (CD163+), n (%): <25 клітини/1 мм ² (низька експресія) ≥25 клітини/1 мм ² (висока експресія)	38 (48,7) 40 (51,3)
Регуляторні Т-клітини (Foxp3+), n (%): <21 клітини/1 мм ² (низька експресія) ≥21 клітини/1 мм ² (висока експресія)	45 (57,7) 33 (42,3)
Статус гена TP53, n (%): дикий тип мутантний тип	28 (35,9) 50 (64,1)
Експресія STAT6, n (%): негативна експресія (0 балів) низька експресія (1–6 балів) висока експресія (7–9 балів)	7 (9,0) 33 (42,3) 38 (48,7)

Відповідь на лікування оцінювали кожних 6–9 тижнів відповідно до стандартів локальної практики. Результати комп'ютерної томографії класифікували відповідно до RECIST 1.1: прогресією захворювання вважали збільшення пухлинного навантаження більш ніж на 20 % або поява нових метастатичних вогнищ; результат трактували як стабілізацію захворювання, коли спостерігали зменшення пухлинного навантаження на $< 30\%$ або підвищення на $> 20\%$; частковою відповіддю вважали зменшення пухлинного навантаження $\geq 30\%$; повною відповіддю – зникнення усіх радіологічних ознак захворювання. Повну та часткову відповідь на лікування ми об'єднали в поняття об'єктивної відповіді. ВБП оцінювали як часовий інтервал – від початку таргетної терапії до прогресування захворювання. ЗВ вважали період між початком лікування та смертю унаслідок прогресування захворювання або з будь-яких інших причин.

2.2. Гістологічний метод дослідження

Для проведення гістологічного дослідження пухлинну тканину фіксували в 10 % розчині нейтрального буферного формаліну протягом 24 год. Потім тканину зневоднювали і заливали в парафін за допомогою апарата карусельного типу «АТМ-4М» (виробник Україна). Парафінові серійні зрізи виконували на ротаційному мікротомі Shandon Finnesse 325 (виробник Thermo Scientific). Товщина зрізів становила 4–5 мкм. Після депарафінізації серійні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином.

2.3. Імуногістохімічний метод дослідження пухлинної тканини

Для ІГХ дослідження тканин НДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ серійні зрізи товщиною 4 мкм наносили на клейкі слайди SuperFrost (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) і сушили протягом 18 год при температурі 60 °С. Депарафіновані зрізи піддавали демаскуванню антигена шляхом нагрівання протягом 20 хв у 0,1 М цитратному буфері (рН 6,0) при 95–98 °С. Після завершення процедури тричі промивали зрізи дистильованою водою та охолоджували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Потім проводили

блокування ендогенної пероксидази протягом 10 хв при кімнатній температурі з використанням розчину пероксидази (MAD-021540Q-125). Первинні моноклональні антитіла інкубували протягом 10 хв. Для візуалізації результатів ІГХ використовували систему детекції «In Vitro» (Master-Diagnostica, Іспанія). Для кожного зразка ретельно вибирали шість ділянок пухлинної тканини діаметром 1 мм², які містили найвищу концентрацію позитивно забарвлених клітин, а потім підраховували середні значення.

Для візуалізації регуляторних Т-клітин використовували кролячі моноклональні антитіла проти фактора транскрипції Forkhead box P3 (Foxp3) (анти-FOXP3, Clone SP97, Master-Diagnostica, Іспанія, готові до використання, MAD-000536-QD – 12). Граничне значення кількості Foxp3 становило 23 (клітини/1 мм²) та було визначене аналізом робочої характеристики приймача (ROC). Хворих на НДКРЛ розподілили на дві групи: з низькою (<23 клітин/1 мм²) та високою (≥23 клітин/1 мм²) експресією Foxp3. Для хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ граничне значення становило 21 (клітина/1 мм²). Відповідно хворих на РГЗ розподілили на дві групи: з низькою (<21 клітини/1 мм²) та високою (≥21 клітини/1 мм²) експресією Foxp3. Тканину мигдаликів використовували для позитивного контролю ІГХ відповідно до інструкцій виробника.

Для візуалізації асоційованих з пухлиною макрофагів використовували антитіла проти CD68+ (анти-CD68+ мишачі моноклональні антитіла, Clone KP-1, Master-Diagnostica, Іспанія, готові до використання) та проти CD163+ (анти-CD163+ кролячі моноклональні антитіла, Clone EP324, Master-Diagnostica, Іспанія, готові до використання) для визначення фенотипу макрофагів. Методом середніх значень визначено порогове значення для макрофагів M1 і M2. Для тканини НДКРЛ граничні значення загальної кількості макрофагів M1 становили 28 клітин/1мм², макрофагів M1 в острівцях пухлини – 18 клітин/1мм², макрофагів M1 в стромі – 11 клітин/1мм², загальної кількості макрофагів M2 – 38 клітин/1мм², макрофагів M2 в пухлинних острівцях – 13 клітин/1мм², макрофагів M2 у стромі – 24 клітини/1мм². У зразках пухлинної тканини HER2-

позитивного РГЗ оцінювали лише загальну експресію макрофагів М1 та М2. За допомогою методу середніх величин усі зразки були розділені на групи – з високою та низькою експресією. Для макрофагів М1 та М2 граничними значеннями були 40 CD68+ клітин/1мм² та 25 CD163+ клітин/1мм² у полі зору відповідно.

Для ідентифікації мутації у гені TP53 використовували антитіла проти p53 (Master-Diagnostica, Іспанія, готові до використання). Імуногістохімічний бал визначали шляхом множення відсотка позитивно забарвлених ядер (0–4) на інтенсивність фарбування (0–3) та оцінювали за шкалою від 0 до 12. Відсоток позитивно забарвлених ядер оцінювали таким чином: 0 – відсутність, 1 – <25 %, 2 – 25–50 %, 3 – 50–75 % і 4 – 75–100 %. Повна відсутність (оцінка 0) або надмірна експресія p53 (оцінка 4 та вище) оцінювалися як наявність мутації в гені TP53.

Для візуалізації білка STAT6 застосовували моноклональні кролячі антитіла проти STAT6 (клон EP325, Cell Marque, готові до використання) Для оцінювання експресії STAT6 застосовували шкалу від 0 до 9 балів. Для цього інтенсивність фарбування множили на ступінь фарбування. Негативне, слабе, помірне та інтенсивне фарбування оцінювали як 0, 1, 2 та 3 бали відповідно. За відсотком позитивно забарвлених клітин визначали ступінь фарбування: негативне – 0 %, 1 – від 1 до 25 %, 2 – від 26 до 50 % та 3 – більше 50 %. Граничне значення було визначене методом середніх величин і становило 6 балів. Відповідно до рівня експресії STAT6 пацієнти, хворі з метастатичним HER2-позитивним РГЗ були розподілені на 3 групи: негативна експресія (0 балів), низька (від 1 до 6 балів) та висока (від 7 до 9 балів). Хворих на НДКРЛ відповідно до рівнів експресії розподіляли на групи з низьким STAT6 (<6 балів) та високим STAT6 (≥6 балів).

Для оцінювання ступеня гіпоксії застосовували антитіла до GLUT1 (поліклональні, Cell Marque, Rocklin, CA, США). Для оцінки експресії GLUT1 використовували напівкількісну імуногістохімічну шкалу з діапазоном від 0 до 12, де 0 балів вказувало на відсутність імунореактивних клітин, 1–4 бали – на

слабку, 5–8 – помірну та 9–12 – на високу експресію біомаркера). Показник шкали розраховували як добуток відсотка імунореактивних клітин та інтенсивності фарбування (0 – відсутність фарбування, 1 – слабе, 2 – помірне, 3 – сильне). Менше 5 % пофарбованих клітин означало 0, 6–25 % – 1, 26–50 % – 2, 51–75 % – 3, ≥ 75 % – 4. У якості позитивного контролю орієнтувалися на еритроцити. Відповідно до експресії GLUT1 усіх пацієнтів розподілили на 2 досліджувані групи: < 9 балів (низький GLUT1) та ≥ 9 балів (високий GLUT1).

Для візуалізації цитотоксичних Т-клітин використовували антитіла до CD8⁺ (клон C8/144B, Dako, Glostrup, Данія). Приналежність зразка до певного фенотипу визначали за критеріями Chen and Mellman [89]. Імуноспустошений фенотип характеризувався низькою кількістю лімфоцитів у пухлинних кластерах та стромі. Фенотип імунного виключення демонстрував низьку кількість лімфоцитів в осередках пухлини та значну інфільтрацію стромі. У зразках із запальним фенотипом лімфоцити активно інфільтрували пухлинну тканину. Для визначення фенотипу досліджуваних зразків ступінь інфільтрації клітинами CD8⁺ був оцінений методом середніх величин. Граничним значенням для стратифікації інфільтрації як високої чи низької були 9 клітин/1мм² для CD8⁺ – в острівцях та 24 клітин/1мм² для CD8⁺ – в навколопухлинній стромі.

2.4. Молекулярно-генетичний метод: секвенування наступного покоління

ДНК було виділено зі зразків пухлинної тканини НДКРЛ за допомогою набору Omega Bio-tek E.Z.N.A.® FFPE DNA Kit (США) з дотриманням інструкцій від виробника. Для вимірювання кількості ДНК використовували набір реагентів DeNovix dsDNA Broad Range Assay (США). Рівні фрагментації ДНК оцінювали за допомогою набору ArcherDX PreSeq DNA QC Assay (США). Молекулярне тестування зразків пухлинної тканини методом секвенування наступного покоління було проведено за допомогою панелі AmoyDx Essential NGS Panel від AmoyDx (Китай). Підготовка бібліотеки здійснювалася відповідно до інструкцій виробника. Як вхідний матеріал для підготовки бібліотеки

використовували мінімум 30 нг ДНК. Після кількісного визначення кожної бібліотеки за допомогою набору Roche KAPA Library Quantification Kit (Швейцарія) та аналізу розмірів фрагментів за допомогою Agilent TapeStation (США) було проведено нормалізацію концентрації до 4 нМ та об'єднання зразків. Секвенування було виконано на платформі Illumina NextSeq 550Dx (США) з використанням набору Illumina NextSeq 550 Mid-Output Kit. Аналіз даних NGS та анотацію генетичних варіантів проводили за допомогою серверного модуля аналізу AmoyDx ANDAS ADXLC10, версія 3.3.0 (AmoyDx).

2.5. Лабораторний метод

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводили стандартні лабораторні дослідження, що включали розширений клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та коагулограму. Для розрахунку індексів запалення використовували результати повних клінічних та біохімічних аналізів крові, виконаних не більш як за 1 тиждень до початку таргетної терапії бевацизумабом та ІТК.

У хворих на НДКРЛ були розраховані такі індекси запалення: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (PLR), індекс запалення прогресуючого раку легень (ALI), прогностичний індекс харчування (PNI), індекс системного запалення (SII) та шкала гемоглобіну, альбуміну, лімфоцитів і тромбоцитів (HALP). У хворих на РГЗ оцінювали NLR, PLR, MLR та загальноімуне запальне значення (PIV).

Індекс NLR визначали як абсолютне число нейтрофілів (АЧН) / абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ), PLR – як тромбоцити (г/л) / АЧЛ, ALI – як $IMT \times \text{альбумін (г/л)} / NLR$, PNI – як $\text{альбумін (г/л)} + 0,005 \times \text{АЧЛ}$, SII – як $\text{тромбоцити (г/л)} \times \text{АЧН} / \text{АЧЛ}$, HALP – як $\text{гемоглобін (г/л)} \times \text{альбумін (г/л)} \times \text{АЧЛ} / \text{тромбоцити (г/л)}$, PIV – як співвідношення добутку АЧН, тромбоцитів та АЧМ до АЧЛ.

Граничні значення індексів запалення визначали за допомогою ROC-аналізу. Для NLR, PNI, SII та HALP у хворих на НДКРЛ вони становили 2,84, 40,

791,2 та 33,19 відповідно, для NLR, PLR, MLR та PIV у хворих на HER2-позитивний РГЗ – 2,62, 153,8, 0,22 та 155,4 відповідно.

Ключовими показниками коагулограми вважали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Граничні значення для АЧТЧ, МНВ, тромбоцитів крові, на підставі яких пацієнтів розподіляли у різні групи відповідно до ІМТ, були визначені методом середніх величин і склали 34,9 с, 1,2 та 280 г/л відповідно.

2.6. Клінічний метод

Загальноклінічний метод включав огляд, пальпацію та аускультацию пацієнтів. Дані про стать, вік, зріст, вагу, стадію захворювання, категорії Т, N, М, статус ECOG, тип хірургічного втручання, методи медикаментозної терапії брали з первинної медичної документації. ІМТ оцінювали не більш як за тиждень до початку лікування відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я. Недостатньою вважали вагу $< 18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальною – вагу $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, надмірною – вагу $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирінням – $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. Для розрахунків використовували таку формулу: вага/зріст^2 (кілограм/на метр квадратний). В досліджуваній когорті, що складалася з пацієнток з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, не виявилося осіб з недостатньою вагою, тому усі пацієнтки були розподілені на три підгрупи (з нормальною, надлишковою вагою та з ожирінням). Хворих на НДКРЛ розділяли на дві групи: до групи з недостатньою та нормальною вагою були включені пацієнти з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$; ті, чий ІМТ становив $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, увійшли в групи з надлишковою вагою та ожирінням.

2.7. Інструментальний метод

Для моніторингу перебігу НДКРЛ та РГЗ застосовували комп'ютерну томографію (КТ) з контрастуванням Ультравістом 300 або без нього. При наявності неврологічної симптоматики та підозрі на метастатичне ураження головного мозку застосовували магнітно-резонансну томографію (МРТ).

При підозрі на метастазування в регіонарні лімфатичні вузли виконували ультразвукове дослідження (УЗД) зон регіонарного метастазування (надключичних, підключичних, шийних, пахвових лімфатичних вузлів). УЗД органів черевної порожнини та малого таза, що включало обстеження підшлункової залози, печінки, селезінки, жовчного міхура, нирок, наднирників, сечового міхура, матки та яєчників у жінок та простати у чоловіків, виконували при наявності скарг у пацієнтів та відхилень у результатах лабораторних аналізів. За допомогою рентгенологічного дослідження та остеосцинтиграфії діагностували метастазування у кістково-суглобовий апарат. Стандартом обстеження пацієнтів перед початком терапії були мамографія для хворих з метастатичним РГЗ та бронхоскопія з біопсією – для хворих на НДКРЛ.

2.8. Інформаційно-аналітичний метод

Для порівняльного аналізу поширеності геномних мутацій в когорті українських пацієнтів та європеїдів, хворих на НДКРЛ, застосовували базу даних Атласу геному раку (TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov/>). За допомогою фільтрів серед 716 геномних мутацій та 44736 випадків молекулярно-генетичного дослідження зразків пухлинної тканини були виокремлені 559 випадків аденокарцином та 490 випадків плоскоклітинних карцином легень.

2.9. Статистичний метод

Для вивчення захворюваності на рак легень та РГЗ використовували дані Національного канцер-реєстру України [17–25, 89]. Інформацію про епідеміологію раку легень та РГЗ в США та Китаї брали з реєстру Global Cancer Observatory [70, 71, 522, 543]. Для порівняння показників різних країн використовували стандартизовані за віком показники (світовий стандарт) на 100 тис. населення. Для аналізу результатів епідеміологічних досліджень застосовували метод середніх величин (М) та стандартного відхилення (STD).

Для порівняння базових клініко-патологічних характеристик (номінальних показників) застосовували χ^2 тест. Результати ІГХ перевіряли на нормальність

розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вілка. У випадку нормального розподілу цифрових даних для оцінювання статистичної значущості використовували t-критерій Стюдента та one-way ANOVA. Якщо вибірки даних мали ненормальний розподіл, їх порівняння виконували з використанням критеріїв Манна-Уїтні, Вілкоксона або Крускал-Валліса. Для вивчення коефіцієнта кореляції при нормальному розподілі цифрових даних застосовували критерій Пірсона, при ненормальному розподілі – критерій Спірмена.

Для відбору найбільш чутливих та специфічних індексів запалення, що можуть бути потенційними предикторами ефективності таргетної терапії та визначення граничних значень використовували ROC-аналіз. Індeksi запалення, площа яких над кривою (AUC) була більша 0,5, включали для подальшого дослідження.

Виживаність пацієнтів оцінювали за допомогою методу Каплана-Майєра. Логарифмічний ранговий тест (Log-rank test) застосовували для визначення достовірності різниці у виживаності між групами пацієнтів. Для оцінювання взаємного впливу на виживаність різних клініко-патологічних характеристик пацієнтів та їх пухлин застосовували багатоваріантний регресійний аналіз Кокса з методом Бреслоу. У випадку відсутності рецидиву або смерті пацієнта датою контакту вважали останній задокументований епізод взаємодії з пацієнтом. Для всіх статистичних методів порогом статистичної значущості вважали $p < 0,05$. Аналіз статистичних даних здійснювали в програмному середовищі Stata V.18.0 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024).

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ ТА ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. Захворюваність на рак легень в Сумській області та Україні

Для вивчення захворюваності на рак легень використовували дані Національного канцер-реєстру України [17–25, 89], які базуються на фактично зареєстрованих випадках раку. Інформацію про епідеміологію раку легень в США та Китаї одержували з реєстру Global Cancer Observatory [70, 71, 522, 543], який використовує модельовані оцінки. З 2022 р. в Україні відсутні стандартизовані показники захворюваності на рак легень на 100 тис. населення через неможливість достовірно оцінити чисельність населення.

Було встановлено, що частота захворюваності чоловіків та жінок в Україні значно відрізняються. За період з 2014 по 2021 рр. середня захворюваність на рак легень в Україні складала ($38,7 \pm 4,42$) на 100 тис. населення для чоловіків та ($6,1 \pm 0,47$) на 100 тис. населення для жінок. На Сумщині захворюваність була дещо вищою і становила ($40,9 \pm 5,27$) та ($6,9 \pm 1,30$) на 100 тис. населення для чоловіків та жінок відповідно. Чоловіки хворіли у 6 разів частіше порівняно із жінками. З 2014 по 2019 рр. захворюваність на рак легень у чоловіків залишалася стабільною. Коливання показника не перевищувало 10 %. В 2020–2023 рр. прослідковується зниження захворюваності, в 2022–2023 рр. тенденція триває. Порівняно з 2019 р. у 2023 р. абсолютне число виявлених хворих на рак легень чоловіків в Україні та Сумській області зменшилося в 1,4 раза.

Показники захворюваності на рак легень серед жінок в Україні з 2014 по 2019 рр. були стабільними і статистично значимих коливань не зареєстровано. На Сумщині спостерігалася тенденція до зростання захворюваності та значне коливання показників. Так, у 2017 р. порівняно з 2014 р. кількість зареєстрованих випадків зросла на 21,5 %. Проте, з 2020 по 2023 рр. показники почали різко знижуватися. Порівняно із 2019 р. у 2023 р. абсолютне число виявлених хворих на рак легень жінок в Україні зменшилося в 1,3 раза, в Сумській області – 1,5 раза (рис. 3.1).

В Україні на момент встановлення діагнозу ($19,6 \pm 4,25$) % пацієнтів мають I–II стадії, ($33,6 \pm 2,72$) % – III, ($38,5 \pm 5,07$) % – IV стадію захворювання. У середньому у ($6,5 \pm 1,48$) % пацієнтів стадія захворювання залишається невідомою. Найчастіше рак легень в Україні діагностують на IV стадії (рис. 3.2).

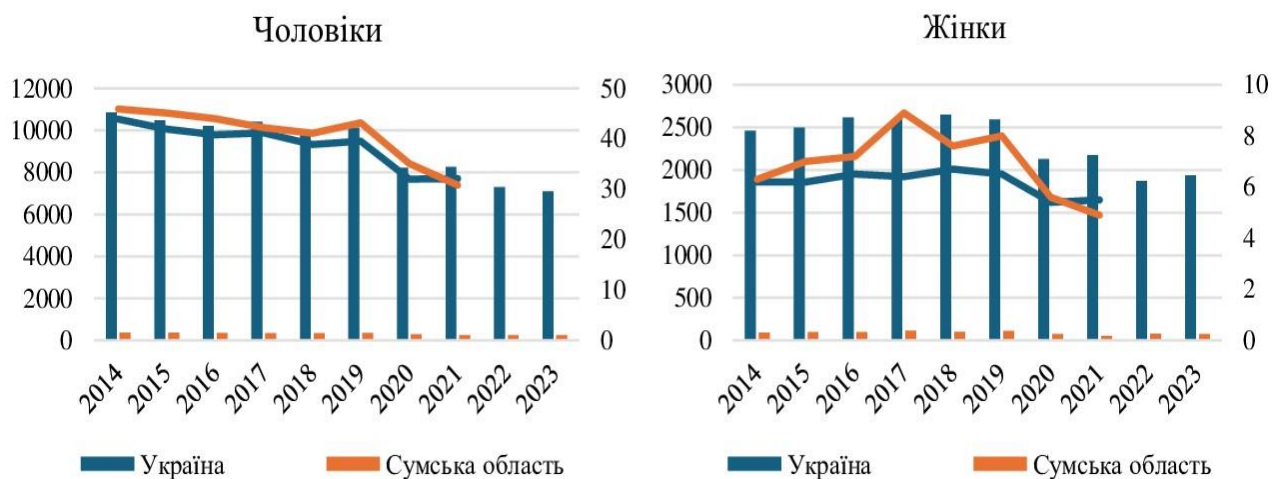


Рисунок 3.1 – Захворюваність на рак легень серед чоловіків та жінок Сумської області та України за період з 2014 по 2023 рр.. Дані представлені в абсолютних цифрах та стандартизованих за віком показниках на 100 тис. населення

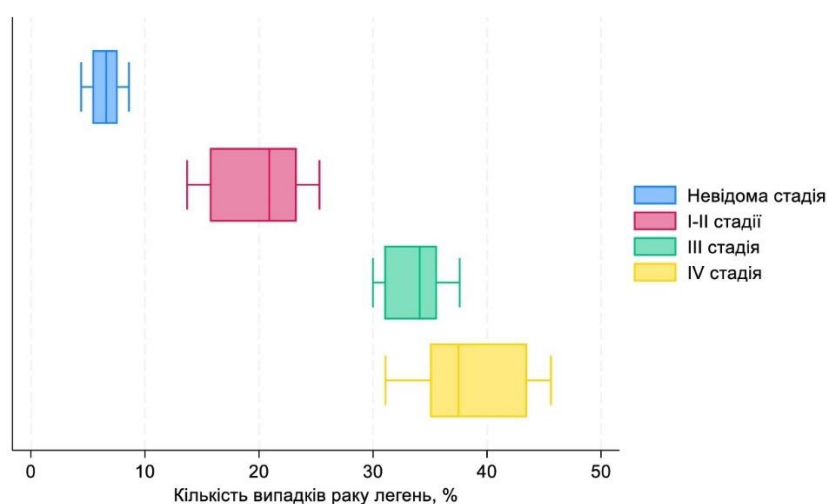


Рисунок 3.2 – Стадіювання раку легень в Україні у пацієнтів з вперше виявленим захворюванням

Для Сумської області показники дещо інші. Майже ($35,4 \pm 5,87$) % мають I–II стадії, ($27,3 \pm 3,05$) % – III, ($24,2 \pm 2,92$) % – IV стадію захворювання.

У середньому у $(12,3 \pm 4,04)$ % пацієнтів стадія захворювання залишається невідомою. Найчастіше рак легень в Сумській області діагностують на ранніх стадіях (рис. 3.3).

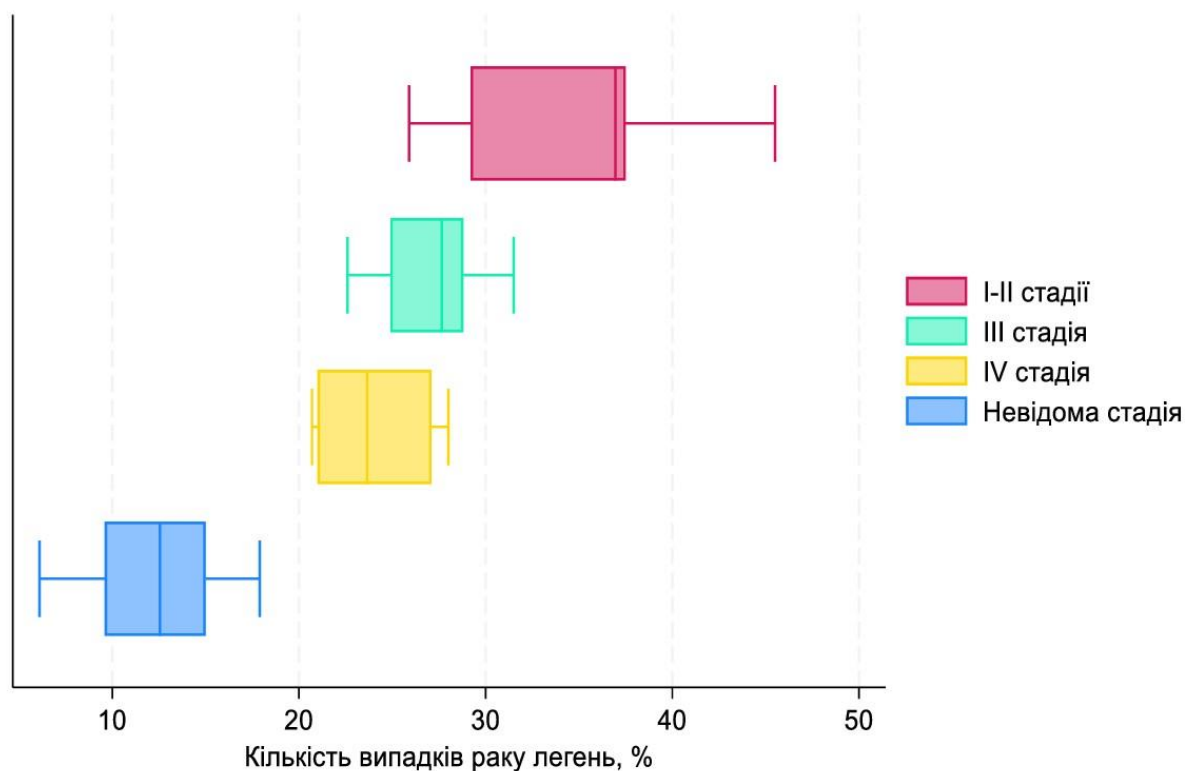


Рисунок 3.3 – Стадіювання раку легень в Сумській області у пацієнтів з вперше виявленим захворюванням

Рівень охоплення спеціальним лікуванням в Сумській області перевищує середньоукраїнські показники. Так, за період з 2014 по 2023 рр. радикальне, паліативне або ад'ювантне лікування отримали 48,0 % та 43,4 % пацієнтів відповідно. У середньому в 6,5 % пацієнтів України стадія захворювання залишається невідомою. В Сумській області цей показник становить 12,3 %. За період з 2020 по 2023 рр. кількість випадків, коли стадія захворювання залишилася невідомою, збільшилася у 2 рази (табл. 3.1).

З метою оцінювання епідеміологічної ситуації, ми порівняли показники захворюваності на рак легень в Україні, США та Китаї. Найвища захворюваність без тенденції до зниження чи зростання спостерігається серед китайських чоловіків (в середньому 49,2 на 100 тис. населення).

Таблиця 3.1 – Стадіювання раку легень у пацієнтів з вперше виявленим захворюванням за період з 2014 по 2023 рр.

Роки	I–II стадії, %		III стадія, %		IV стадія, %		Стадія невідома, %		Отримали спеціальне лікування, %	
	У*	СО**	У	СО	У	СО	У	СО	У	СО
2014	25,3	35,3	36,5	31,5	31,1	27,1	7,1	6,1	40,4	45,7
2015	24,4	37,5	37,6	31,5	32,1	22,8	4,4	7,6	41,2	48,7
2016	23,3	40,6	35,6	24,9	35	23,9	4,4	9,6	41,1	53,3
2017	20,7	37,3	35,5	28,0	36,4	20,7	5,6	12,1	40,4	45,0
2018	21,2	45,5	34,3	23,1	37,1	21,0	5,4	9,6	41,1	44,8
2019	21,1	37,2	33,9	27,8	37,9	20,9	6,1	13,8	41,5	44,3
2020	16,2	36,7	31,8	22,6	42,2	26,8	7,6	13,0	42,3	47,6
2021	15,7	29,2	30,0	28,8	43,5	23,4	7,9	17,9	46,3	48,9
2022	13,7	25,9	31,0	26,9	45,6	28,0	7,4	17,8	48,5	49,7
2023	14,5	29,1	30,3	27,5	43,8	27,5	8,6	15,0	50,8	51,6
М	19,6	35,4	33,6	27,3	38,5	24,2	6,5	12,3	43,4	48,0
STD	4,25	5,87	2,72	3,05	5,07	2,92	1,48	4,04	3,76	3,05

Примітки. * – Україна. ** – Сумська область,

Серед чоловіків США та України захворюваність нижча порівняно з чоловіками в Китаї (у середньому 38,2 та 33,7 на 100 тис. населення відповідно). Загалом захворюваність серед чоловіків України у 1,1 раза та 1,6 раза нижча, ніж у США та Китаї. Серед чоловіків України за даними GLOBOCAN з 2012 по 2018 рр. захворюваність зростала, проте з 2020 року спостерігається зниження захворюваності на рак легень (рис. 3.4).

Найвища захворюваність на рак легень з тенденцією до стабілізації спостерігається у жінок США (в середньому 31,3 на 100 тис. населення). У китайських жінок, навпаки, захворюваність на рак легень збільшується. У 2022 р. порівняно з 2020 р. зареєстровано збільшення показника на 28,5 %.

Серед жінок України захворюваність у 5,7 раза та 4,2 раза нижча, ніж у США та Китаї. Порівняно з 2018 р. показники 2020 та 2022 рр. знижені (рис. 3.5).

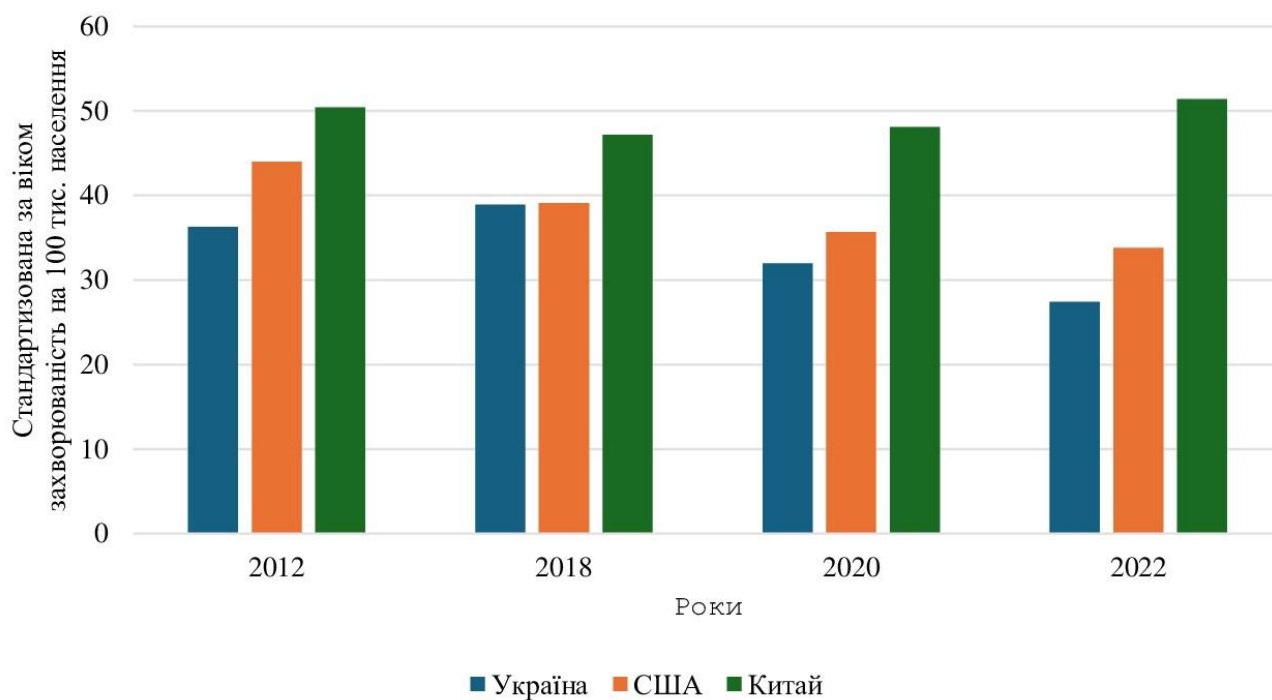


Рисунок 3.4 – Порівняння показників захворюваності на рак легень серед чоловіків України, США та Китаю

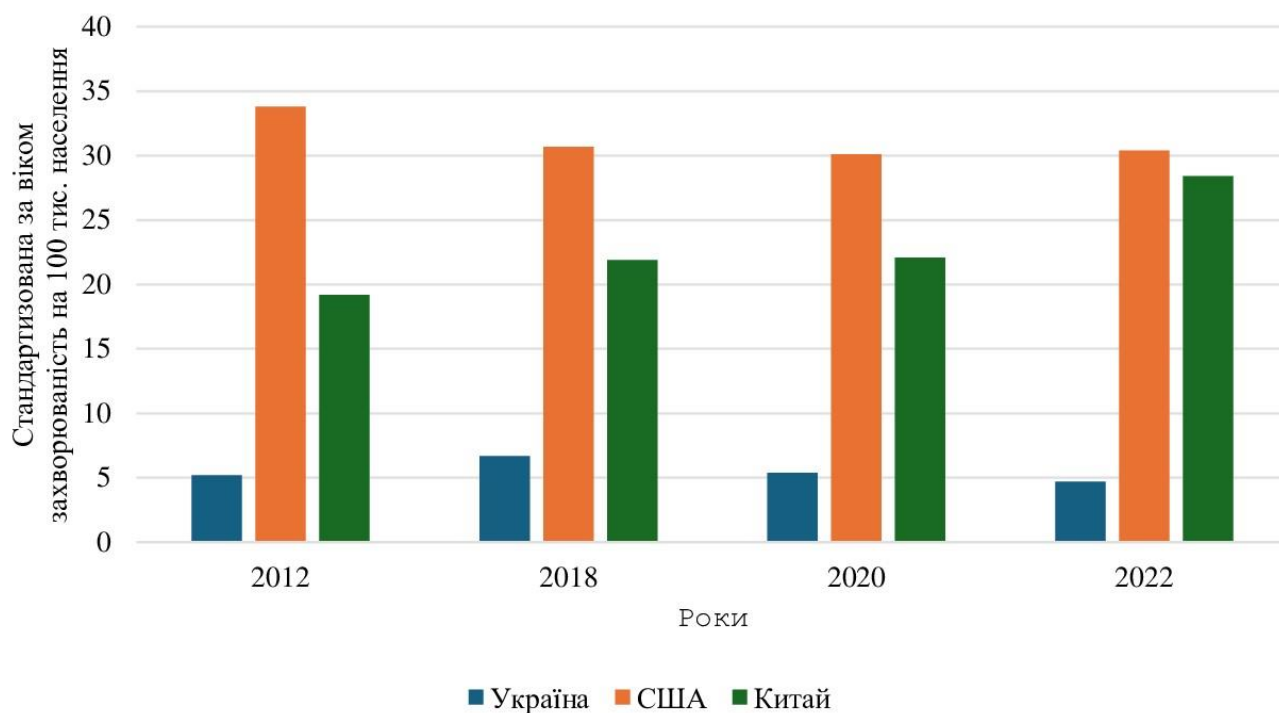


Рисунок 3.5 – Порівняння показників захворюваності на рак легень серед жінок України, США та Китаю

Таким чином, ми проаналізували основні епідеміологічні характеристики раку легень в Сумській області та Україні за період з 2014 по 2023 рр.. Було встановлено, що до 2020 р. захворюваність перебувала на стабільному рівні в Україні та дещо підвищувалася в Сумській області. Але з 2020 р. на Сумщині та в Україні спостерігається значне зниження захворюваності та збільшення частки осіб із невідомими стадіями. Порівняно з США та Китаєм захворюваність на рак легень серед чоловіків та жінок України є дещо нижчою.

3.2. Захворюваність на рак грудної залози в Сумській області та Україні

За період з 2014 по 2021 рр. середня захворюваність на РГЗ в Україні складала $(43,2 \pm 1,83)$ на 100 тис. населення, смертність – $(14,4 \pm 1,41)$ на 100 тис. населення. Захворюваність та смертність в Сумській області за аналогічний період практично не відрізнялися і становили $(43,2 \pm 3,10)$ на 100 тис. населення та $(14,8 \pm 2,02)$ на 100 тис. населення відповідно.

З 2014 по 2019 рр. коливання показників перебувало у межах 10 %. Винятком став 2017 р., коли смертність в Сумській області перевищила середньоукраїнський показник на 17,3 %. Проте, з 2020 по 2023 рр. спостерігається значне коливання показників: захворюваності (2020–2021 рр.), зниження показників смертності (2020–2021 рр.) від раку грудної залози як у жінок в Україні, так і в Сумській області, а також і абсолютних значень кількості захворівших та померлих. Порівняно з 2019 в 2020 р. відбулося зниження захворюваності на 17,8 % в Сумській області та 11,2 % в Україні. Проте, вже у 2021 р. показники захворюваності були подібними періоду до 2014–2019 р. У 2022 р. абсолютне число захворівших на рак грудної залози досягли своїх мінімальних значень. Порівняно з 2019 р. кількість померлих в абсолютних цифрах в Україні зменшилася на 8,6 % в 2020 та на 29,1 % – в 2022 р. У 2023 р. зберігалася тенденція до збереження показників на рівні 2022 р. (рис. 3.6).

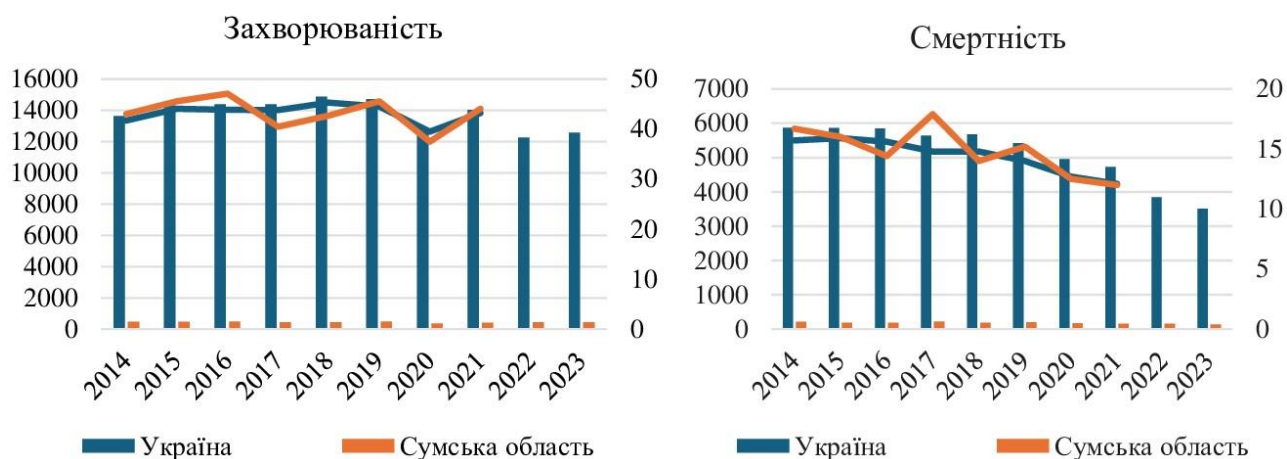


Рисунок 3.6 – Захворюваність та смертність від раку грудної залози у жінок України та Сумської області за період з 2014 по 2023 рр.. Дані представлені в абсолютних цифрах та стандартизованих за віком показниках на 100 тис. населення

Найчастіше рак грудної залози в Україні діагностують на ранніх стадіях. В Україні на момент встановлення діагнозу ($73,0 \pm 3,93$) % пацієнтів мають I–II стадії, ($15,3 \pm 1,91$) % – III, ($9,0 \pm 1,69$) % – IV стадію захворювання. В середньому у ($2,3 \pm 0,52$) % пацієнтів стадія захворювання залишається невідомою (рис. 3.7).

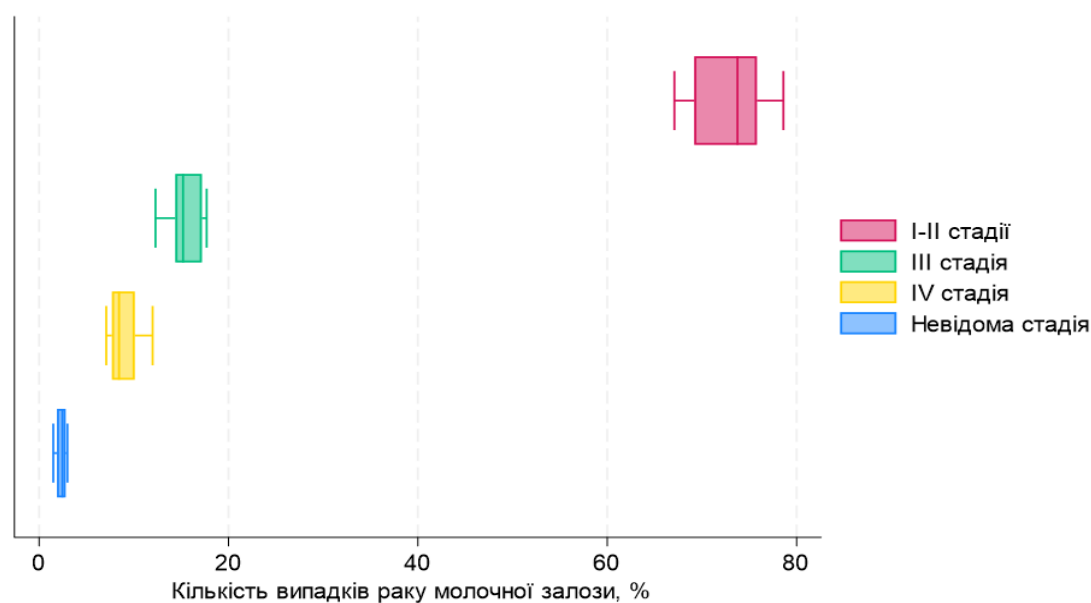


Рисунок 3.7 – Стадіювання раку грудної залози в Україні у жінок з вперше виявленим захворюванням

В Сумській області стадіювання виглядає ще оптимістичніше. В Сумській області ранні стадії РГЗ діагностують на 14,9 % частіше, ніж в середньому по Україні. На момент встановлення діагнозу ($83,9 \pm 5,14$) % пацієнтів Сумщини мають I–II стадії, ($5,9 \pm 2,42$) % – III, ($4,0 \pm 1,12$) % – IV стадію захворювання. У середньому у ($5,8 \pm 2,43$) % пацієнтів стадія захворювання залишається невідомою. З 2020 р. на Сумщині збільшилася частка осіб з невідомою стадією захворювання (рис. 3.8).

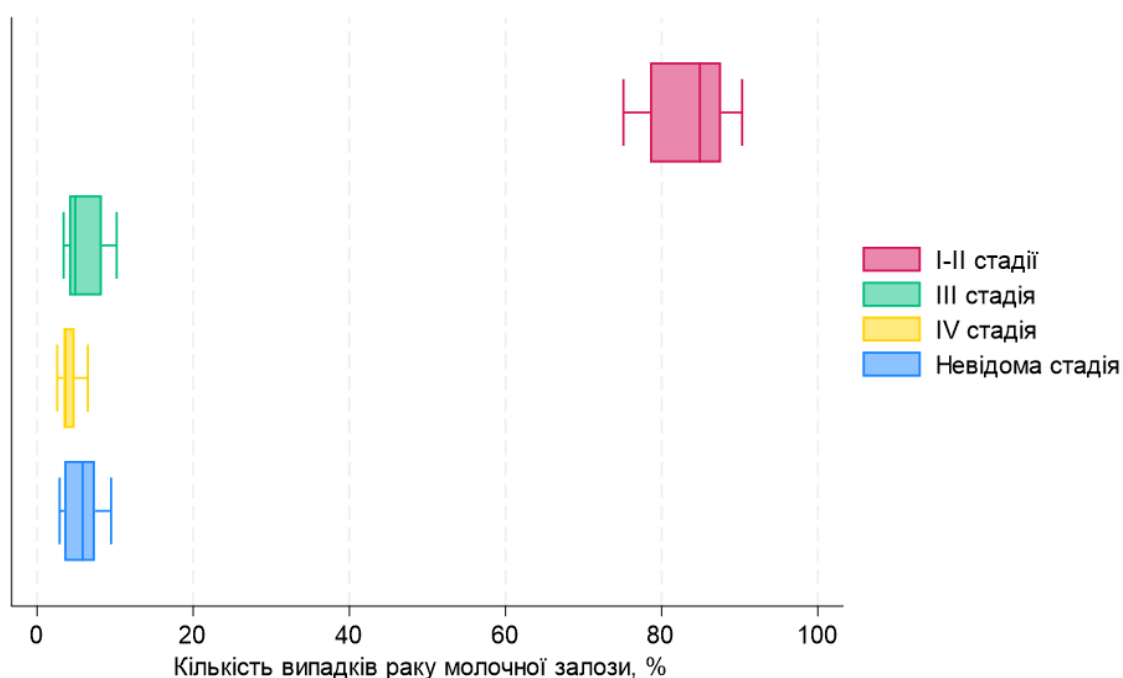


Рисунок 3.8 – Стадіювання раку грудної залози в Сумській області у жінок з вперше виявленим захворюванням

Рівні охоплення спеціальним лікуванням в Україні та Сумській області не відрізняються. Так, ($81,0 \pm 1,37$) % пацієток України та ($81,8 \pm 3,61$) % Сумської області отримували радикальне, паліативне або ад'ювантне лікування.

Для коректного оцінювання епідеміологічної ситуації ми порівняли показники захворюваності та смертності в Україні, США та Китаї у 2012, 2018, 2020 та 2022 рр. (GLOBOCAN використала оцінку чисельності населення від ООН для своїх розрахунків). Найвища захворюваність на РГЗ спостерігається

в США – в середньому ($90,2 \pm 4,31$) на 100 тис. населення. В Україні та Китаї захворюваність значно нижча – ($42,2 \pm 5,19$) та ($36,8 \pm 6,94$) на 100 тис. населення відповідно. Захворюваність в США стабільно висока із коливанням показників у межах 10 %. У Китаї спостерігається тенденція до зростання захворюваності. Порівняно з 2012 р. у 2022 р. кількість випадків РГЗ у китайських жінок збільшилася на 38,8 %, в українських – зменшилася на 23,7 % (рис. 3.9).

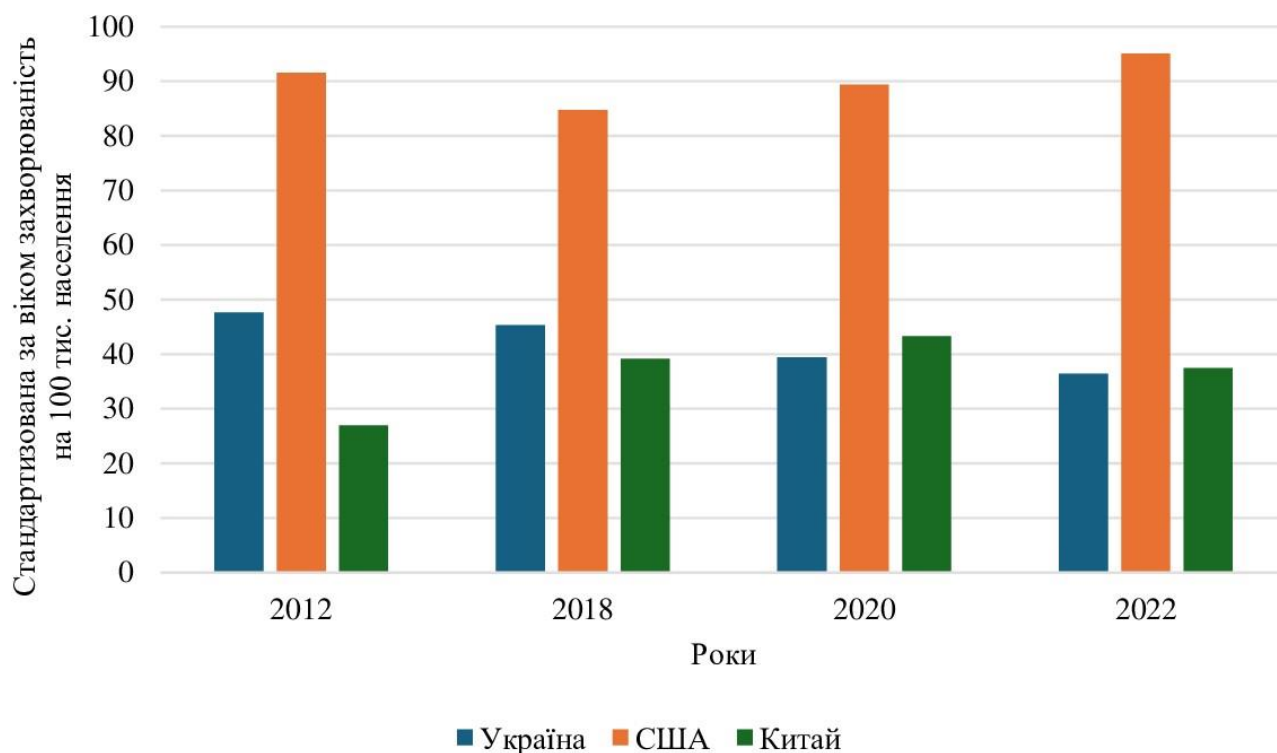


Рисунок 3.9 – Порівняння показників захворюваності на рак грудної залози серед жінок України, США та Китаю

Смертність в Україні та США практично однакові – у середньому ($13,4 \pm 3,01$) та ($13,1 \pm 1,17$) на 100 тис. населення відповідно. В Китаї показники смертності є найнижчими ($7,5 \pm 1,75$) на 100 тис. населення (рис. 3.10).

Отже, ми вивчили епідеміологію РГЗ в Сумській області та Україні за період з 2014 по 2023 рр.. З 2014 по 2019 рр. коливання показників перебувало у межах 10 %. Проте, з 2020 по 2023 рр. спостерігається значне коливання показників захворюваності та стрімке зниження показників смертності від РГЗ як у жінок в Україні, так і в Сумській області.

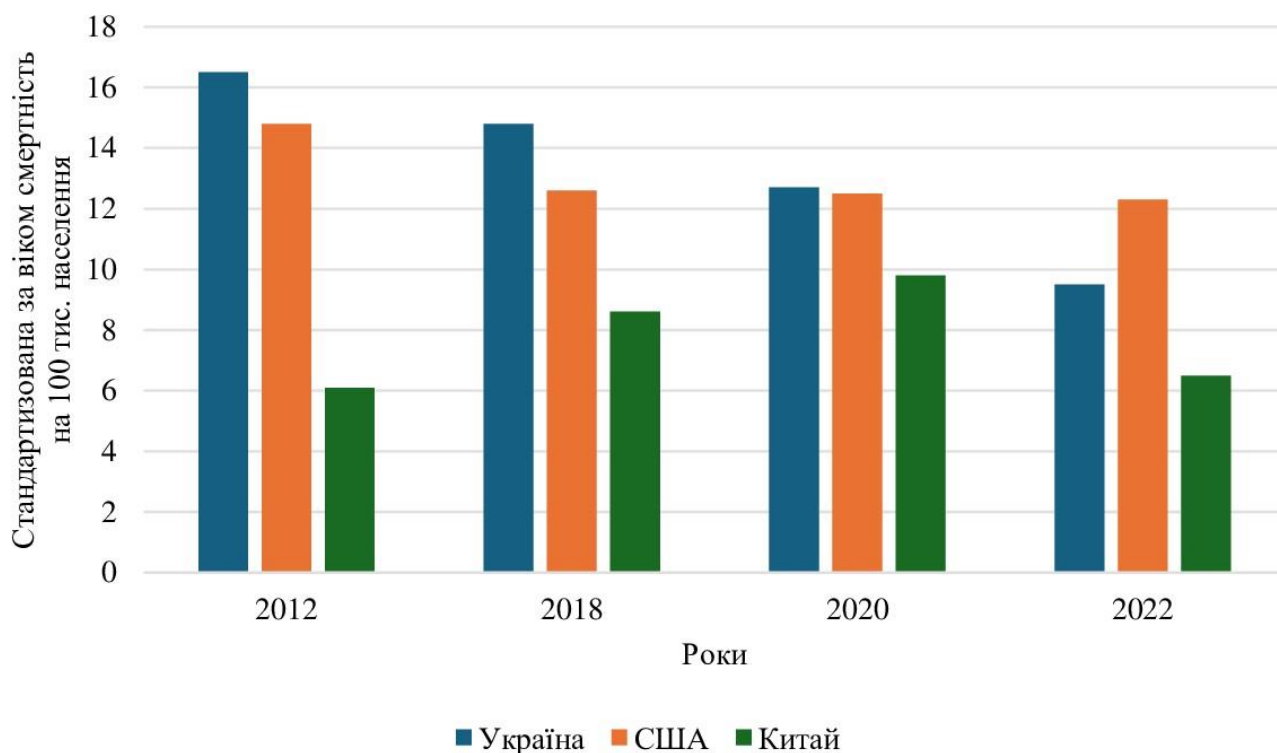


Рисунок 3.10 – Порівняння показників смертності від раку грудної залози серед жінок України, США та Китаю

У 2022 р. захворюваність на рак грудної залози досягла своїх мінімальних значень. Зниження абсолютної кількості випадків захворювань та померлих в Україні в 2022 та 2023 рр. не можна вважати покращенням епідеміологічної ситуації. Ці дані лише відображають, що велика кількість випадків РГЗ залишилася не діагностованою. Це, вірогідно, пов'язане з COVID-19 та збільшенням міграції внаслідок війни.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [5, 10, 15, 566, 573]:

– Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Тарасенко СВ, Винниченко ОІ, Пустовгар ЛГ, Смородська ОМ, Сердюк МЮ. Аналіз поширеності раку легенів серед жінок Сумської області. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(3): 881–890.

– Смородська ОМ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Привалова АО, Костюченко ВВ. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021; 2(18): 116–123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116.

– Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) серед жінок Сумської області за період 2012–2016 рр. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 323–324.

– Vynnychenko O, Moskalenko R. Lung cancer in Ukraine. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025; 2(40): 6–13. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.01.

– Vynnychenko OI, Lakhtaryna RY, Moskalenko YV. Breast cancer in Ukraine during the last decade. *Світ медицини та біології*. 2024; 90(4): 30–33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТА НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ

4.1. Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії НДКРЛ

У дослідження було залучено 87 пацієнтів з мНДКРЛ, у 55 з них були зареєстровані побічні ефекти більш ніж 2 ступеня тяжкості, асоційовані з прийомом бевацизумабу. У групі пацієнтів з недостатньою та нормальною вагою зареєстровано 24 випадки тромбоемболій, кровотеч чи артеріальних гіпертензій. У групі з надлишковою вагою та ожирінням частота була дещо вищою – 31 випадок. Два випадки тромбоемболії та 1 випадок легеневої кровотечі завершилися смертю пацієнтів. Усі вони були зареєстровані у групі з надлишковою вагою та ожирінням (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Частота тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії залежно від ІМТ

Побічний ефект бевацизумабу	Недостатня та нормальна вага, n=24	Надлишкова вага та ожиріння, n=31
Артеріальна емболія (ішемічний інсульт)	1	1 (1)
Венозна тромбоемболія (легенева емболія, тромбофлебіт)	3	2 (1)
Легенева кровотеча / кровохаркання	3	2 (1)
Шлунково-кишкова кровотеча	2	0
Носова кровотеча	1	1
Артеріальна гіпертензія	10	18
Тромбоцитопенія	4	7

Примітка. *- у дужках зазначена кількість подій з летальними наслідками.

Час настання тромботичних, геморагічних подій та артеріальної гіпертензії значно відрізнялися. Так, до настання тромбоемболій минало в середньому 72 дні (інтервал 34–110) від початку терапії бевацизумабом. Кровотечі спостерігалися в середньому через 219 днів (інтервал 35–408), артеріальна гіпертензія – через 91 день (інтервал 30–126), тромбоцитопенії – через 116 днів (інтервал 7–322). Дані статистично не достовірні через незначну кількість випадків, проте демонструють тенденцію до виникнення досліджуваних побічних ефектів у певний час після початку терапії.

У таблиці 4.2 представлені базові клініко-патологічні характеристики пацієнтів, показники коагулограми та клінічного аналізу крові, які відображають стан системи згортання крові до початку лікування залежно від ІМТ.

Таблиця 4.2 – Базові клініко-патологічні характеристики пацієнтів

Клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=87	Недостатня та нормальна вага, n=42	Надлишкова вага та ожиріння, n=45	χ^2 (p)
1	2	3	4	5
Вік, років:				
середній	60	60	59	
інтервал	33–82	33–77	38–82	
<65, n (%)	58 (66,6)	19 (45,2)	23 (51,1)	0,2071
≥65, n (%)	29 (33,3)	23 (54,8)	22 (48,9)	(0,649)
Стать, n (%)				
жінки	25 (28,7)	9 (21,4)	16 (35,6)	2,1171
чоловіки	62 (71,3)	33 (78,6)	29 (64,4)	(0,146)

Продовження таблиці 4.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Метастази в печінку, n (%)				
присутні	23 (26,4)	11 (26,2)	12 (26,7)	0,0025
відсутні	64 (73,6)	31 (73,8)	33 (73,3)	(0,960)
АЧТЧ, секунди				
<34,9	45 (51,7)	22 (52,4)	23 (51,1)	3,0246
≥34,9	42 (48,3)	20 (47,6)	22 (48,9)	(0,383)
MNV				
<1,2	42 (48,3)	20 (47,6)	22 (48,9)	2,3074
≥1,2	45 (51,7)	22 (52,4)	23 (51,1)	(0,507)
Тромбоцити крові, г/л				
<280	54 (62,1)	23 (54,8)	31 (68,9)	3,8462
≥280	33 (37,9)	19 (45,2)	14 (31,1)	(0,352)

Загалом, 42 (48,3 %) пацієнти мали недостатню та нормальну вагу, 45 (51,7) – надлишкову вагу та ожиріння. До досліджуваної групи увійшло 25 (28,7 %) жінок та 64 (73,6 %) чоловіки. Середній вік пацієнтів був 60 років (інтервал від 33 до 82). Більшість з них були віком молодше 65 років – 58 (66,6 %), без метастазів у печінці – 64 (73,6 %) та з базовим рівнем тромбоцитів менше 280 г/л.

За результатами однофакторного аналізу було встановлено, що кожна окрема клініко-патологічна характеристика не має статистично достовірного зв'язку з ІМТ. Проте, багатофакторний аналіз продемонстрував, що на ЗВ впливає стать пацієнта ($P=0,011$) та рівень тромбоцитів крові ($P=0,045$). Кращу ЗВ мали жінки та пацієнти з рівнем тромбоцитів менше 280 г/л. Відповідно ризик досліджуваних тяжких побічних ефектів у даної категорії пацієнтів значно менший. Водночас, не виявлено залежності між ІМТ та ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Багатофакторний аналіз ризику смерті у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<65 проти ≥ 65)	1,01	0,61–1,66	0,975
Стать (жінки проти чоловіків)	2,01	1,17–3,46	0,011
ІМТ (<25 проти ≥ 25)	0,88	0,56–1,37	0,576
Метастази в печінці (відсутні проти наявні)	0,88	0,53–1,46	0,632
АЧТЧ (<34,9 проти $\geq 34,9$)	0,82	0,47–1,43	0,491
МНВ (<1,2 проти $\geq 1,2$)	1,22	0,71–2,08	0,473
Тромбоцити (<280 проти ≥ 280)	1,69	1,01–2,83	0,045

Медіана ЗВ у жінок становила 16,0 міс. проти 9,1 міс. у чоловіків (Log-rank $p=0,0355$). Медіана ЗВ у пацієнтів з рівнем тромбоцитів менше 280 г/л склала 13,5 міс. проти 7,4 міс., у яких рівень тромбоцитів був 280 г/л або вище (Log-rank $p=0,0485$; рис. 4.1).

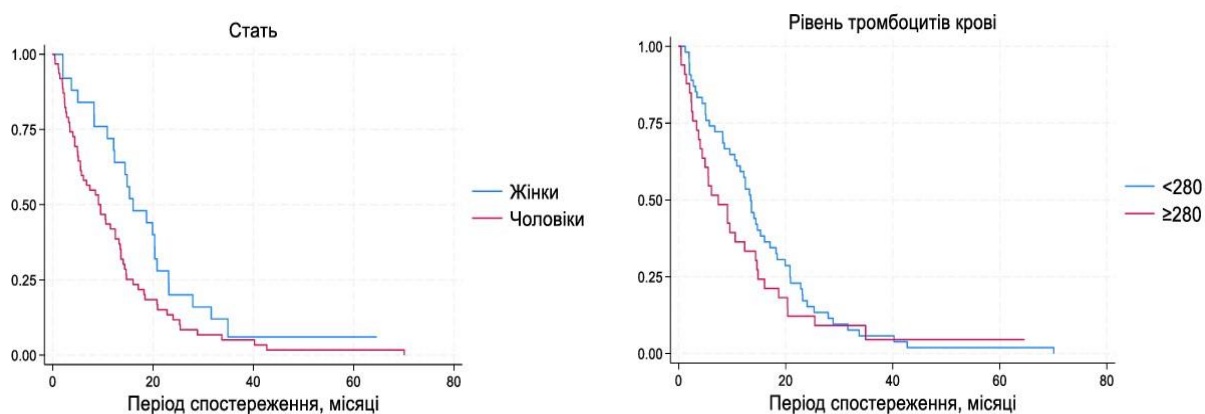


Рисунок 4.1 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів залежно від статі та рівня тромбоцитів

Отже, ІМТ не впливає на ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримують терапію бевацизумабом. ЗВ даної категорії пацієнтів не залежить від конституції тіла. Незалежними предикторами ЗВ є стать та рівень тромбоцитів крові. Кращу виживаність мають жінки та ті, чий базовий рівень тромбоцитів менше 280 г/л.

4.2. Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії РГЗ

Для проведення ретроспективного дослідження було включено 78 хворих з HER2-позитивним РМЗ, що лікувалися в СОКОЦ з 2014 по 2024 рр. Серед них 29 (37,2 %) пацієнтів було з нормальною вагою, 24 (30,8 %) з надлишковою та 25 (32,0 %) з ожирінням. Середній вік пацієнток досліджуваної когорти склав 55 (від 27 до 77) років, проте у групі з ожирінням цей показник був дещо вищим (58 років). Тридцять три пацієнтки були молодші 55 років (42,3 %), 45 (57,7 %) – віком 55 років та старше. Шістдесят дві пацієнтки мали ECOG 0–1 (79,5 %), 16 – ECOG ≥ 2 (20,5 %). У шестидесяти шести пацієнток зареєстровано менше 3 локалізацій віддалених метастазів (84,6 %), у 12 (15,4 %) – 3 та більше. На момент початку паліативної хіміотерапії та таргетної терапії 24 пацієнтки (30,8 %) перебували в пременопаузі, 54 (69,2 %) – в постменопаузі.

Серед досліджуваної когорти 6 (7,7 %) пацієнток мали метастази в головному мозку, 36 (46,2 %) – в легенях, 21 (26,9 %) – в печінці, 30 (38,5 %) – в кістках, 5 (6,4 %) – у плеврі. Категорії T1–2 та T3–4 зустрічалися з однаковою частотою (по 50,0 %). У п'ятдесяти чотирьох пацієнток (69,2 %) були високо- або помірно диференційовані пухлини, у 13 (16,7 %) – низькодиференційовані. Відповідно до гормонального статусу 32 (41,0 %) пацієнтки мали ER-/PR- (естроген рецептор/прогестерон рецептор негативний) HER2-позитивний метастатичний РГЗ, 29 (37,2 %) – ER+/PR+, 13 (16,7 %) – ER+/PR- та 4 (5,1 %) – ER-/PR+. У одинадцяти (14,1 %) пацієнток Ki67 складав 10 % та менше, у 67 (85,9 %) – більше 10 %. У досліджуваній когорті взагалі були відсутні пацієнтки із недостатньою вагою, а переважали особи з надлишковою вагою та ожирінням (62,8 %) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Клініко-патологічні характеристики пацієнток відповідно до ІМТ

Клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=78	Нормальна вага, n=29	Надлишкова вага, n=24	Ожиріння, n=25	χ^2 (p)
1	2	3	4	5	6
Вік, років:					
середній	55	54	53	58	
інтервал	27-77	27-77	35-74	43-73	
<55, n (%)	33 (42,3)	16 (55,2)	10 (41,7)	7 (28,0)	4,0671
≥55, n (%)	45 (57,7)	13 (44,8)	14 (58,3)	18 (72,0)	(0,131)
ECOG, n (%)					
0–1	62 (79,5)	22 (75,9)	21 (87,5)	19 (76,0)	1,3652
≥2	16 (20,5)	7 (24,1)	3 (12,5)	6 (24,0)	(0,505)
Кількість метастазів, n (%)			19 (79,2)		
<3	66 (84,6)	26 (89,7)	5 (20,8)	21 (84,0)	1,1205
≥3	12 (15,4)	3 (10,3)		4 (16,0)	(0,571)
Менопаузальний статус, n (%)					
пременопауза	24 (30,8)	11 (37,9)	9 (37,5)	4 (16,0)	3,7687
постменопауза	54 (69,2)	18 (62,1)	15 (62,5)	21 (84,0)	(0,152)
Метастази в головний мозок, n (%)					
присутні	6 (7,7)	1 (3,4)	3 (12,5)	2 (8,0)	1,5202
відсутні	72 (92,3)	28 (96,6)	21 (87,5)	23 (92,0)	(0,468)
Метастази в легені, n (%)					
присутні	36 (46,2)	13 (44,8)	11 (45,8)	12 (48,0)	0,0558
відсутні	42 (53,8)	17 (52,2)	13 (54,2)	13 (52,0)	(0,972)
Метастази в печінку, n (%)					
присутні	21 (26,9)	9 (31,0)	5 (20,8)	7 (28,0)	0,7663
відсутні	57 (73,1)	20 (69,0)	19 (79,2)	18 (72,0)	(0,699)
Метастази в кістки, n (%)					
присутні	30 (38,5)	9 (31,0)	13 (54,2)	8 (32,0)	3,6179
відсутні	48 (61,5)	20 (69,0)	11 (45,8)	17 (68,0)	(0,164)

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6
Метастази в плевру, n (%)					
присутні	5 (6,4)	3 (10,3)	1 (4,2)	1 (4,0)	1,1918
відсутні	73 (93,6)	26 (89,7)	23 (95,8)	24 (96,0)	(0,551)
Категорія Т, n (%)					
T1–2	39 (50,0)	14 (48,3)	9 (37,5)	16 (64,0)	3,4945
T3–4	39 (50,0)	15 (51,7)	15 (62,5)	9 (36,0)	(0,174)
Категорія N, n (%)					
N0–1	65 (83,3)	24 (82,8)	19 (79,2)	22 (88,0)	0,6989
N2–3	13 (16,7)	5 (17,2)	5 (20,8)	3 (22,0)	(0,705)
Ступінь диференціації пухлини, n (%)					
високо- та помірно	54 (69,2)	21 (72,4)	17 (70,8)	16 (64,0)	0,4880
низькодиференційовані	24 (30,8)	8 (27,6)	7 (29,2)	9 (36,0)	(0,783)
Гормональний статус, n (%)					
ER-/PR-	32 (41,0)	15 (51,7)	4 (16,6)	13 (52,0)	8,5022
ER+/PR+					(0,014)
ER+/PR-	29 (37,2)	8 (27,6)	13 (50,2)	8 (32,0)	4,3950
ER-/PR+	13 (16,7)	4 (13,8)	7 (29,2)	2 (8,0)	(0,111)
	4 (5,1)	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (8,0)	4,2244
					(0,121)
					1,9075
					(0,385)
Рівень експресії Ki67, n (%)					
≤10 %	11 (14,1)	5 (17,2)	0 (0)	6 (24,0)	6,1978
>10 %	67 (85,9)	24 (82,8)	24 (100,0)	19 (76,0)	(0,045)

Виявлена кореляція між ІМТ, рівнем експресії Ki67 та гормональним статусом пухлини. У пацієток з нормальною вагою найчастіше зустрічаються ER-/PR- HER2-позитивний метастатичний РГЗ ($\chi^2=8,5022$; $p=0,014$) та висока експресія Ki67 ($\chi^2=6,1978$; $p=0,045$).

У середньому період спостереження тривав 29 міс. (у межах від 5 до 131 міс.). На кінець медіани періоду спостереження зареєстровано 51 випадок смертей (65,4 %). Показник виживаності склав 24,1 %, 29,2 % та 52,0 %, об'єктивна відповідь на лікування становила 62,1 %, 62,5 % та 60,0 % у групах пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням відповідно.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що ІМТ по різному впливає на ВБП та ЗВ. Медіани ВБП склали 14,9, 11,9 та 14,2 міс. для пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням відповідно (рис. 4.2).

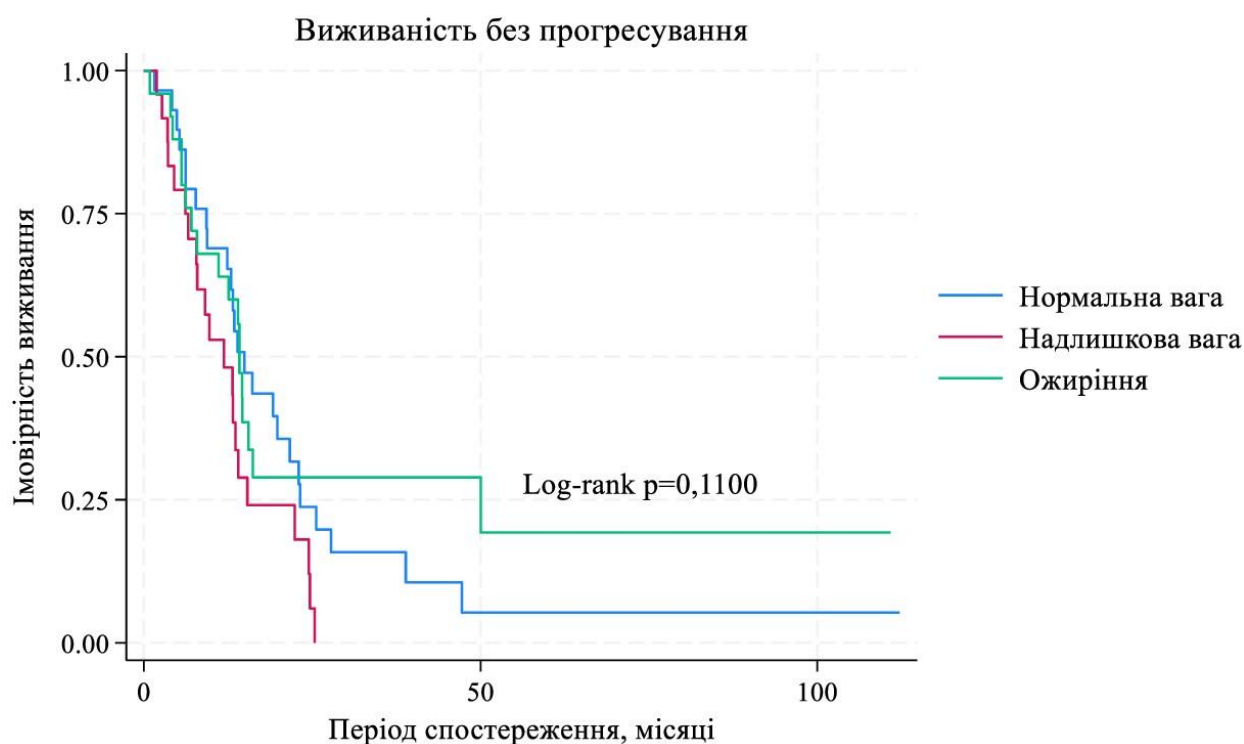


Рисунок 4.2 – Криві ВБП Каплана-Майєра у пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням

Згідно з результатами Log-rank тесту, статистично достовірної різниці у ВБП між групами немає ($p=0,1100$). Отже, ІМТ не впливає на ВБП у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

Медіани ЗВ становили 26,4, 28,8 та 37,9 міс. для пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням відповідно (Log-rank $p=0,0310$; рис. 4.3). Порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, медіана ЗВ на 11,5 міс. більша у групі ожиріння.

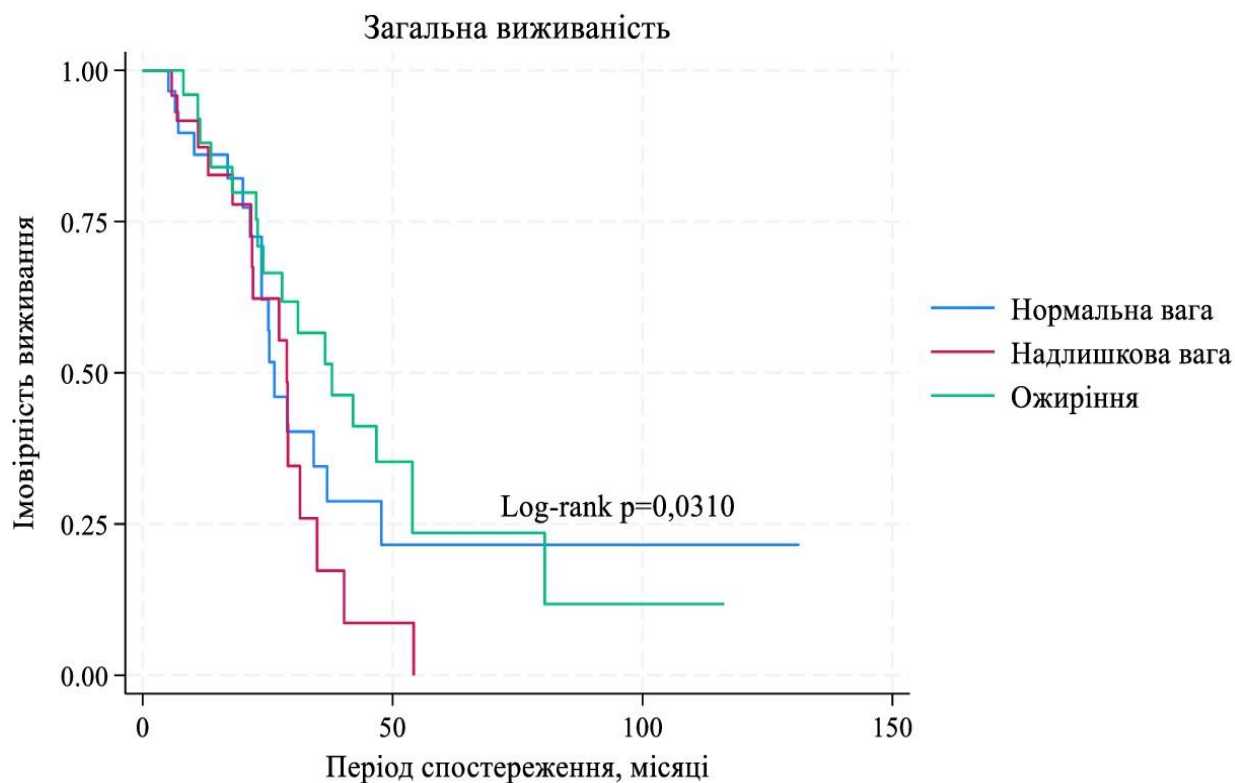


Рисунок 4.3 – Криві ЗВ Каплана-Майєра у пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням

Для того, щоб оцінити взаємний вплив клініко-патологічних характеристик на ВБП та ЗВ ми визначили їх прогностичну значимість. Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив відсутність впливу ІМТ на ВБП. Статистично значущими детермінантами ВБП були метастази у кістках та ступінь диференціації пухлини (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Багатофакторний аналіз впливу клініко-патологічних характеристик на ВБП

Клініко-патологічні характеристики	HR (95 % ДІ), значення p
ІМТ пацієнта (нормальна вага проти надлишкової проти ожиріння)	0,97 (0,68–1,39), 0,895
Вік (<55 проти ≥55)	1,59 (0,65–3,88), 0,301
ECOG (0–1 проти ≥2)	1,67 (0,75–3,75), 0,207
Кількість метастазів (<3 проти ≥3)	0,28 (0,07–1,07), 0,064
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	0,52 (0,19–1,44), 0,213
Метастази ЦНС (присутні проти відсутні)	2,44 (0,68–1,39), 0,141
Метастази в легені (присутні проти відсутні)	1,71 (0,80–3,66), 0,165
Метастази в печінку (присутні проти відсутні)	2,16 (0,89–5,21), 0,085
Метастази в кістки (присутні проти відсутні)	2,72 (1,11–6,62), 0,027
Метастази в плевру (присутні проти відсутні)	2,92 (0,90–9,41), 0,072
Категорія T (T1–2 проти T3–4)	1,25 (0,61–2,55), 0,525
Категорія N (N0–1 проти N2–3)	1,34 (0,60–2,97), 0,470
Ступінь диференціації пухлини (високо- та помірно проти низькодиференційованих)	5,67 (2,61–12,3), 0,0001
Гормональний статус	
ER-/PR-	0,98 (0,25–3,87), 0,987
ER+/PR+	0,33 (0,08–1,40), 0,136
ER+/PR-	0,84 (0,17–4,11), 0,833
ER-/PR+	0,82 (0,16–4,24), 0,845
Рівень експресії Ki67 (≤10 % проти >10 %)	1,14 (0,49–2,67), 0,749

Предиктори ЗВ дещо відрізнялися. Зокрема, прогностично значимими виявилися ІМТ та ступінь диференціації пухлини. На відміну від ВБП, на ЗВ не впливала наявність метастазів у кістках. Ожиріння та метастази в кістки були визначені як прогностичні фактори позитивного прогнозу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Багатофакторний аналіз впливу клініко-патологічних характеристик на ЗВ

Клініко-патологічні характеристики	HR (95 % ДІ), значення p
ІМТ пацієнта (нормальна вага проти надлишкової проти ожиріння)	0,59 (0,38–1,91), 0,019
Вік (<55 проти ≥55)	1,69 (0,54–5,26), 0,360
ECOG (0–1 проти ≥2)	1,16 (0,42–3,17), 0,765
Кількість метастазів (<3 проти ≥3)	1,26 (0,27–5,79), 0,766
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	0,69 (0,19–2,50), 0,572
Метастази ЦНС (присутні проти відсутні)	1,74 (0,48–6,31), 0,396
Метастази в легені (присутні проти відсутні)	1,00 (0,37–2,71), 0,992
Метастази в печінку (присутні проти відсутні)	2,89 (0,95–8,76), 0,061
Метастази в кістки (присутні проти відсутні)	1,89 (0,63–5,68), 0,253
Метастази в плевру (присутні проти відсутні)	2,76 (0,73–10,38), 0,131
Категорія Т (Т1–2 проти Т3–4)	1,04 (0,44–2,44), 0,918
Категорія N (N0–1 проти N2–3)	1,15 (0,40–3,27), 0,782
Ступінь диференціації пухлини (високо- та помірно проти низькодиференційованих)	4,82 (1,98–11,72), 0,001
Гормональний статус	
ER-/PR-	0,85 (0,19–3,82), 0,842
ER+/PR+	0,37 (0,07–1,97), 0,249
ER+/PR-	0,51 (0,0–3,63), 0,510
ER-/PR+	0,53 (0,09–3,67), 0,525
Рівень експресії Ki67 (≤10 % проти >10 %)	1,35 (0,49–3,71), 0,556

Таким чином, ІМТ є незалежним прогностичним фактором ЗВ у пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Ожиріння асоційоване з кращою ЗВ, проте не впливає на ВБП. Крім ІМТ, на виживаність впливають метастази в кістках та ступінь диференціації пухлини. Пацієнти з високо- та помірно диференційованими пухлинами, а також ті, у кого пухлини метастазували в кістки, мають кращий прогноз, ніж пацієнти з низькодиференційованими пухлинами та метастазами в інші органи.

4.3. Маркери запалення як предиктори ефективності таргетної терапії НДКРЛ

У дослідженні взяли участь 109 хворих з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом або ІТК в СОКОЦ. Середній вік пацієнтів був 60 років (інтервал, 33–82). У досліджуваній когорті переважали чоловіки (70,6 %) та курці (64,2 %). Більшість пацієнтів мали ІМТ ≥ 25 (58,7 %), менше 3 типів метастазів (67,9 %) та отримували терапію бевацизумабом (79,8 %).

Найбільш чутливими та специфічними маркерами периферичної крові виявилися NLR (AUC=0,7212; 95 % ДІ 0,63603–0,85633), PNI (AUC=0,5545; 95 % ДІ 0,48608–0,65573), SII (AUC=0,6111; 95 % ДІ 0,52407–0,71572) та HALP (AUC=0,5798; 95 % ДІ 0,49439–0,63201) (рис. 4.4). ROC-аналізом визначено, що PLR та ALI недостатньо чутливі та специфічні маркери, тому їх вплив на ВБП та ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом та ІТК, оцінюватися не буде. Граничні значення для NLR, PNI, SII та HALP визначено як 2,84, 40, 791,2 та 33,19 відповідно.

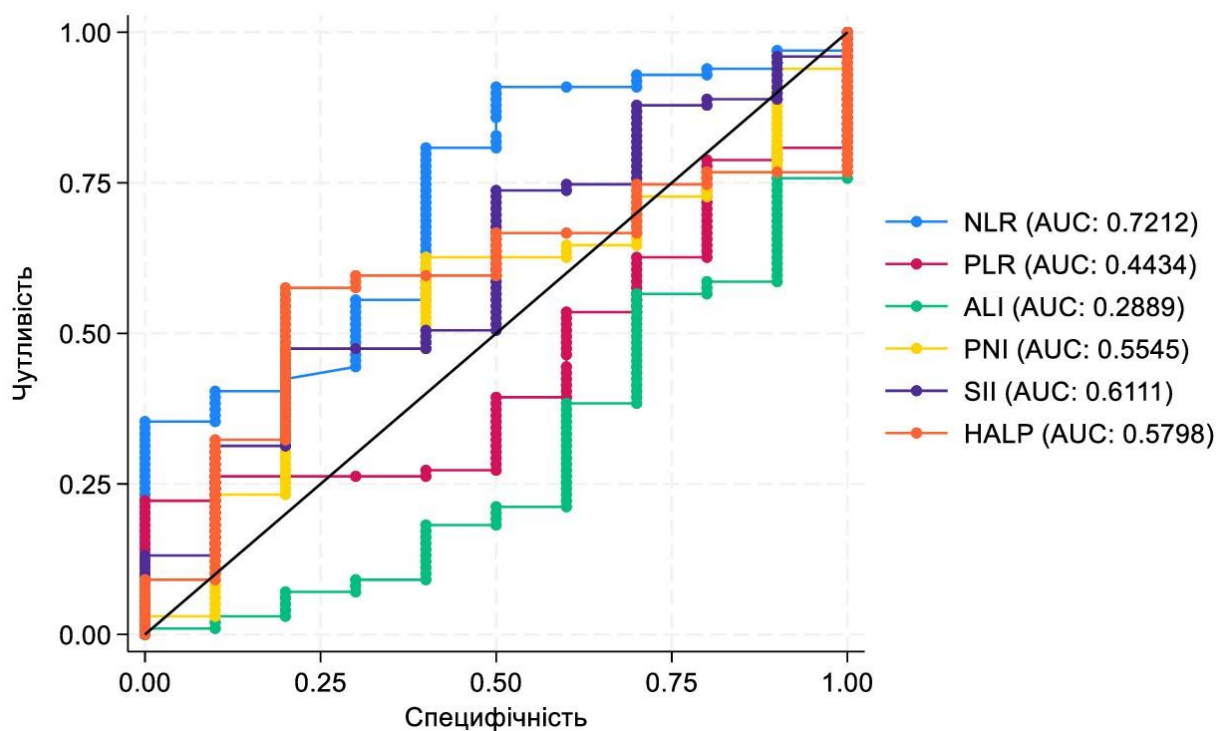


Рисунок 4.4 – Оцінювання NLR, PLR, ALI, PNI, SII та HALP як предикторів ефективності терапії бевацизумабом та ІТК з використанням ROC-кривих

Вплив маркерів запалення та базових клініко-патологічних характеристик пацієнтів на ВБП. Ми встановили, що серед досліджуваних маркерів запалення статистично достовірний вплив на ВБП мав лише SII. Пацієнти з низьким SII мали кращу ВБП (Log-rank $p=0,0016$). Медіана ВБП у пацієнтів з низьким SII була 9,8 міс. проти 7,0 міс. у пацієнтів з високим SII. NLR, PNI та HALP не продемонстрували різниці у виживаності між пацієнтами з низькими та високими рівнями маркерів запалення (Log-rank $p=0,0612$; $p=0,2970$; $p=0,2777$ відповідно). Отже, SII має статистично достовірний вплив на ВБП у пацієнтів, що отримували таргетну терапію бевацизумабом або ІТК (рис. 4.5).

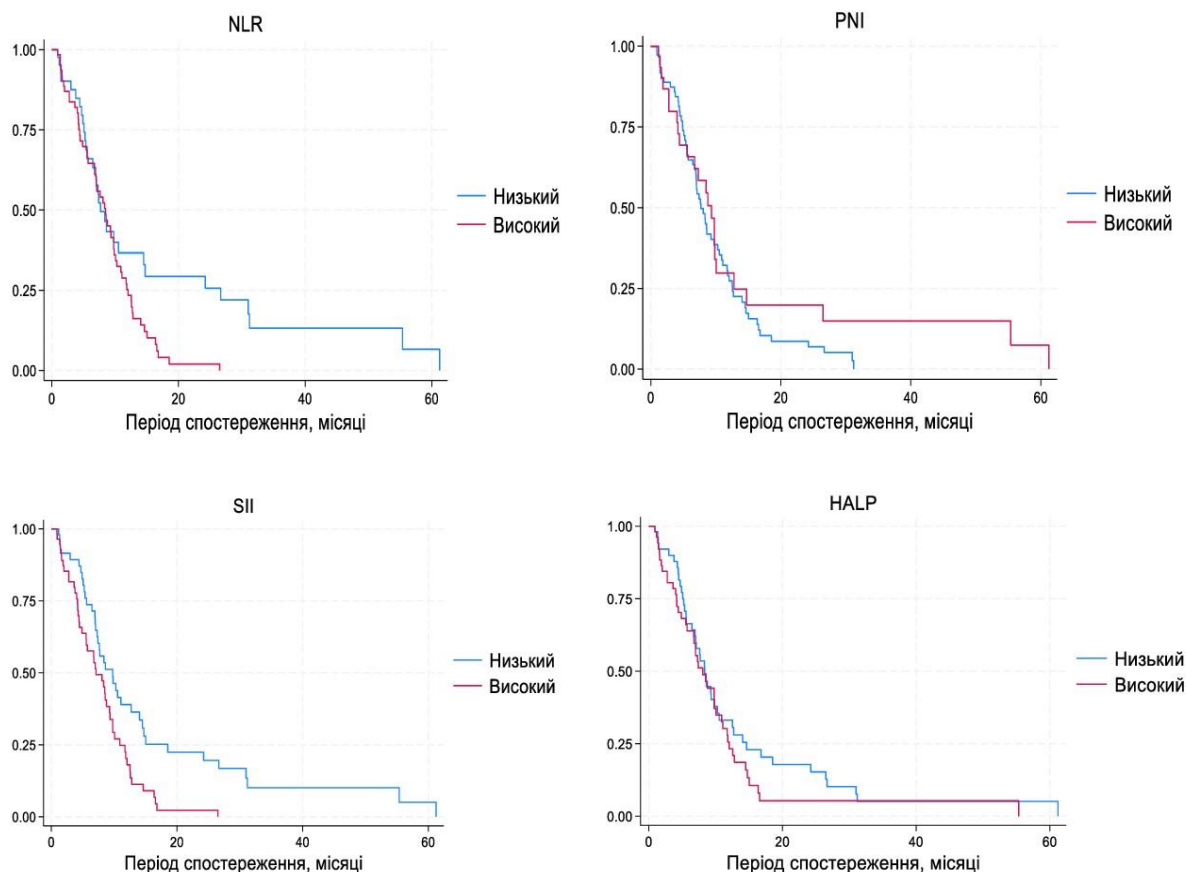


Рисунок 4.5 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ВБП відповідно до базових рівнів NLR, PNI, SII та HALP

Для встановлення прогностичного впливу віку, статі, ІМТ, статусу паління, кількості метастазів та їх локалізації, категорії Т та категорії N, маркерів запалення на ВБП у хворих з мНДКРЛ, що приймали бевацизумаб або ІТК застосовували багатофакторний регресійний аналіз Кокса. Незалежними предикторами ВБП можна вважати статус паління ($p=0,001$), категорію N ($p=0,034$) та SII ($p=0,018$). Нижчу ВБП мають пацієнти з високим SII, курці та ті, чия категорія N становить 2 або 3 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Багатофакторний регресійний аналіз Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик та маркерів запалення на ВБП

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<65 проти ≥65)	0,49	0,28–0,85	0,052
Стать (жінки проти чоловіків)	1,42	0,51–3,98	0,499
ІМТ (<25 проти ≥25)	1,09	0,63–1,86	0,747
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	3,20	1,64–6,23	0,001
Кількість метастазів (<3 проти ≥3)	0,49	0,23–1,03	0,062
Метастази в печінці (відсутні проти наявні)	1,61	0,85–3,05	0,142
Метастази в легенях (відсутні проти наявні)	1,43	0,78–2,62	0,237
Метастази в плеврі (відсутні проти наявні)	1,30	0,72–2,34	0,377
Метастази в кістках (відсутні проти наявні)	1,21	0,50–2,91	0,659
Метастази в нирках (відсутні проти наявні)	1,10	0,36–3,40	0,855
Метастази в головному мозку (відсутні проти наявні)	0,49	0,14–1,71	0,270
Категорія Т (Т1–2 проти Т3–4)	1,14	0,67–1,95	0,621
Категорія N (N0–1 проти N2–3)	1,96	1,05–3,68	0,034
Лікувальна схема (бевацизумаб +хіміотерапія проти ІТК)	1,17	0,60–2,27	0,642
NLR (низький проти високого)	0,91	0,74–1,11	0,368
SII (низький проти високого)	1,00	1,00–1,02	0,018
PNI (низький проти високого)	1,94	0,88–1,01	0,145
HALP (низький проти високого)	0,98	0,95–1,00	0,103

Вплив маркерів запалення та базових клініко-патологічних характеристик пацієнтів на ЗВ. Кореляція між маркерами запалення та ЗВ була подібною до тієї, що виявлена для ВБП. Зареєстровано статистично достовірний зв'язок між SII та ЗВ (Log-rank $p=0,0083$). Пацієнти з низьким SII мають кращу ЗВ. Медіана ЗВ у пацієнтів з низьким SII була 13,9 міс. проти 9,1 міс. у пацієнтів з високим SII. NLR, PNI та HALP не продемонстрували різниці у ЗВ між пацієнтами з низькими та високими рівнями маркерів запалення (Log-rank $p=0,6159$; $p=0,5062$; $p=0,6927$ відповідно). Отже, SII має статистично достовірний вплив на ЗВ у пацієнтів, що отримували таргетну терапію бевацизумабом або ІТК (рис. 4.6).

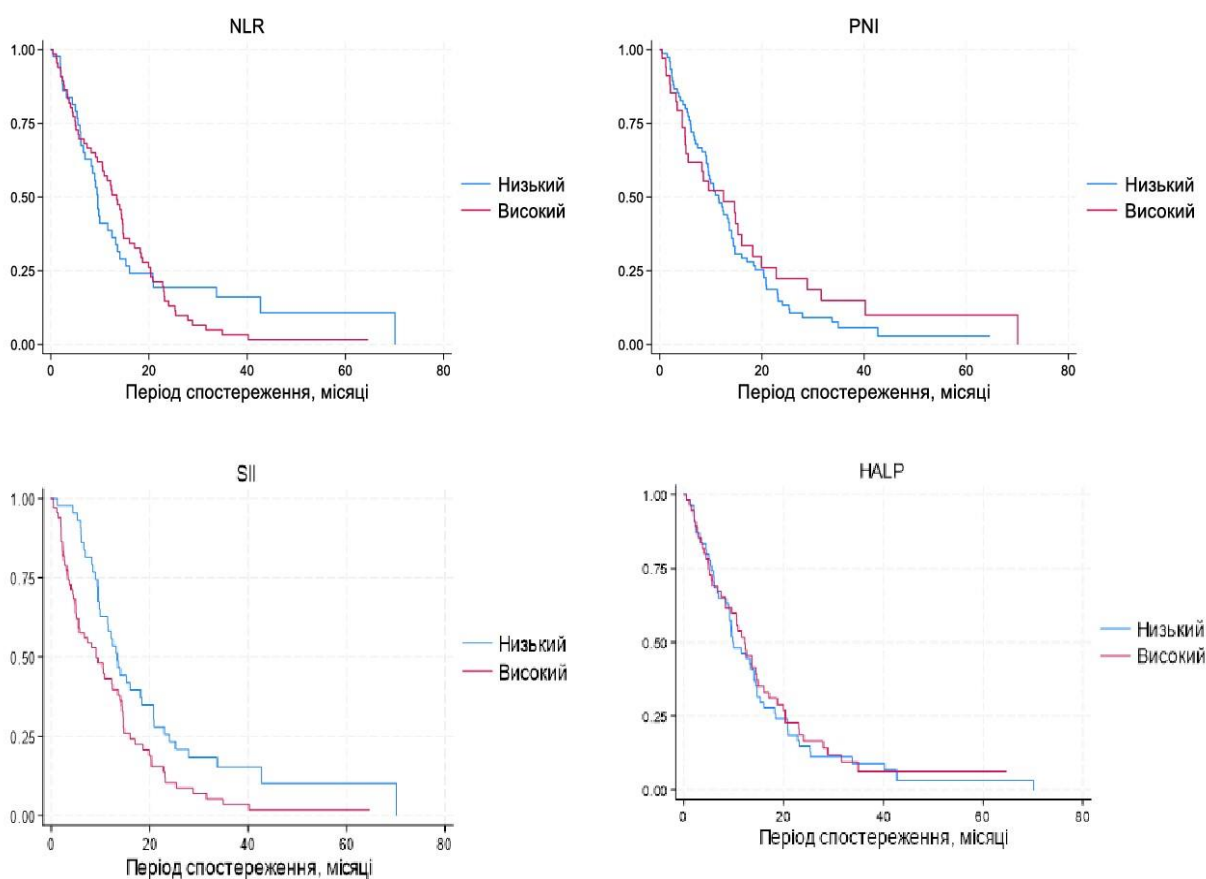


Рисунок 4.6 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ відповідно до базових рівнів NLR, PNI, SII та HALP

Для встановлення прогностичного впливу віку, статі, ІМТ, статусу паління, кількості метастазів та їх локалізації, категорії Т та категорії N, маркерів запалення на ЗВ у хворих з мНДКРЛ, що приймали бевацизумаб або ІТК, застосовували багатофакторний регресійний аналіз Кокса. Незалежними предикторами ЗВ визначено статус паління ($p=0,003$), категорію N ($p=0,018$) та SII ($p=0,006$). Нижчу ЗВ мають пацієнти з високим SII, курці та ті, у яких категорія N становить 2 або 3 (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Багатофакторний регресійний аналіз Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик та маркерів запалення на ЗВ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<65 проти ≥ 65)	0,93	0,56–1,54	0,794
Стать (жінки проти чоловіків)	1,38	0,56–3,39	0,471
ІМТ (<25 проти ≥ 25)	0,87	0,52–1,44	0,594
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	2,38	1,33–4,26	0,003
Кількість метастазів (<3 проти ≥ 3)	0,69	0,34–1,40	0,315
Метастази в печінці (відсутні проти наявні)	1,16	0,62–2,18	0,631
Метастази в легенях (відсутні проти наявні)	0,76	0,45–1,28	0,316
Метастази в плеврі (відсутні проти наявні)	1,16	0,66–2,05	0,587
Метастази в кістках (відсутні проти наявні)	1,01	0,50–2,04	0,968
Метастази в нирках (відсутні проти наявні)	1,44	0,54–3,82	0,458
Метастази в головному мозку (відсутні проти наявні)	0,38	0,10–1,42	0,153
Категорія Т (Т1–2 проти Т3–4)	0,71	0,43–1,19	0,200
Категорія N (N0–1 проти N2–3)	2,04	1,13–3,69	0,018
Лікувальна схема (бевацизумаб +хіміотерапія проти ІТК)	1,03	0,51–2,10	0,920
NLR (низький проти високого)	0,85	0,70–1,02	0,085
SII (низький проти високого)	1,00	1,00–1,01	0,006
PNI (низький проти високого)	0,93	0,88–1,37	0,052
HALP (низький проти високого)	0,99	0,98–1,01	0,954

Зв'язок між маркерами запалення, об'єктивною відповіддю на лікування та ступенем контролю над захворюванням. У середньому період спостереження тривав 9 міс. (у межах від 2 до 61 міс.). У 87 (79,8 %) пацієнтів на момент закриття бази даних було зареєстровано прогресування захворювання, а у 99 (90,8 %) смерть внаслідок прогресування захворювання або з будь-яких інших причин. Повної відповіді на лікування не було досягнуто у жодного пацієнта. У 47 (43,1 %), 42 (38,5 %) та 20 (18,4 %) пацієнтів зареєстровано часткову відповідь, стабілізацію захворювання та прогресування захворювання відповідно. Загалом, показник об'єктивної відповіді на лікування склав 43,1 %, ступінь контролю над захворюванням – 81,6 %.

Крім того, ступінь контролю над захворюванням був оцінений для встановлених незалежних предикторів ефективності терапії бевацизумабом та ІТК. Залежно від рівня SII пацієнти мають різну відповідь на лікування. Для пацієнтів з низьким SII ступінь контролю над захворюванням становив 93 % проти 74,2 % для осіб з високим SII ($p=0,0198$). Для категорії N та статусу паління статистично достовірної різниці у відповіді на лікування не виявлено. Так, для пацієнтів з категорією N0–1 ступінь контролю над захворюванням був 85,3 % проти 80 % у осіб з N2–3 ($p=0,5442$). Для тих, хто ніколи не палив, ступінь контролю над захворюванням становив 89,7 % проти 77,1 для тих, хто є теперішнім або колишнім курцем ($p=0,1302$).

Таким чином, SII є незалежним предиктором ефективності терапії бевацизумабом або ІТК, що впливає на ВБП та ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ. Низький SII корелює з кращою виживаністю та сприятливим перебігом захворювання. Крім SII, прогностичними факторами є статус паління та категорія N. Хворі з мНДКРЛ, що є теперішніми або колишніми курцями, а також з категоріями N 2 або 3, мають гіршу ВБП та ЗВ. Отримані результати свідчать про важливу роль системного запалення у прогресуванні захворювання та чутливості до бевацизумабу або ІТК.

4.4. Маркери запалення як предиктори ефективності таргетної терапії РГЗ

У дослідженні взяли участь 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Середній вік пацієнток становив 55 (від 27 до 77) років. У 66 (84,6 %) пацієнток було менше 3 типів метастазів. Двадцять чотири (30,8 %) пацієнтки мали пременопаузальний статус, 46 (59,0 %) – позитивний гормональний статус. Лікування трастузумабом в монотерапії отримували 27 (34,6 %) пацієнток.

Найбільш чутливим та специфічним маркером периферичної крові виявився PLR (AUC=0,7617; 95 % ДІ 0,64603–0,84653). PIV (AUC=0,6540; 95 % ДІ 0,53759–0,75803), MLR (AUC=0,6412; 95 % ДІ 0,52442–0,74657) та NLR (AUC=0,5809; 95 % ДІ 0,45976–0,68807) були менш чутливими (рис. 4.7). Граничне значення для NLR, PLR, MLR та PIV визначено як 2,62, 153,8, 0,22 та 155,4 відповідно.

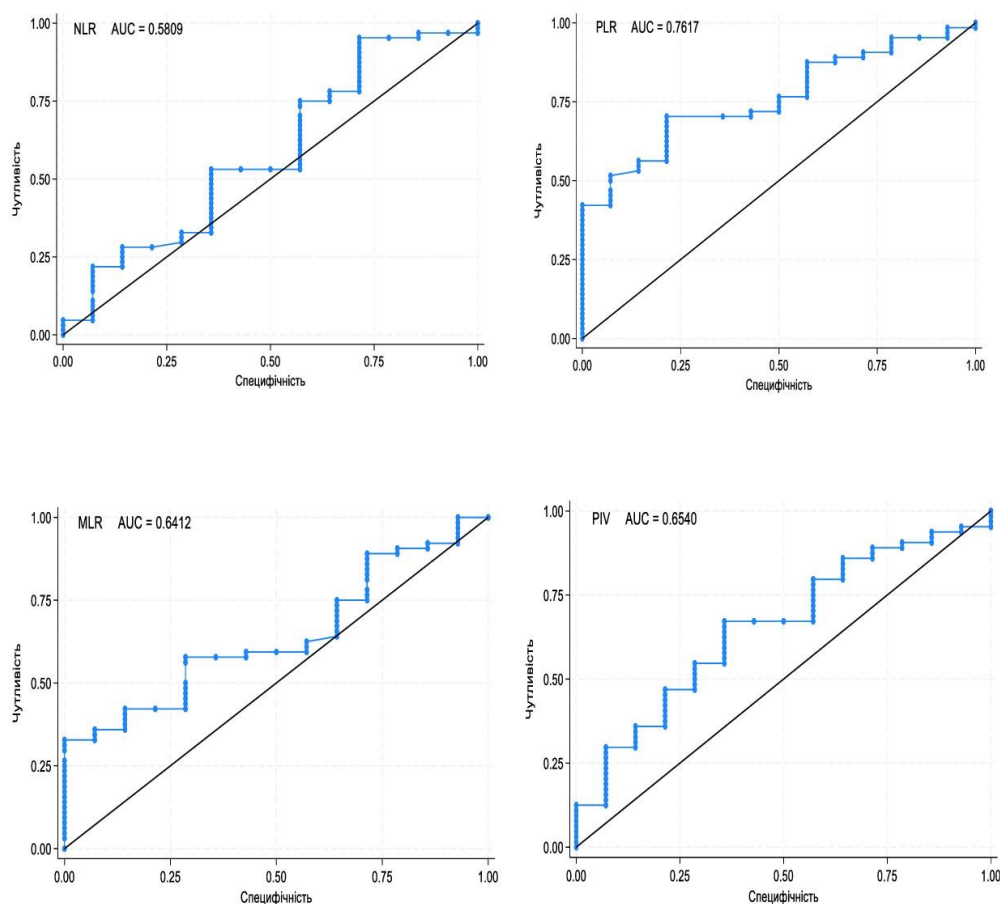


Рисунок 4.7 – Оцінювання NLR, PLR, MLR та PIV як предикторів резистентності до трастузумабу з використанням ROC-кривих

Вплив маркерів запалення та базових клініко-патологічних характеристик пацієнток на ВБП. Ми порівняли результати ВБП відповідно до досліджуваних маркерів запалення. Значно вищу ВБП мали пацієнтки з $\text{NLR} \leq 2,62$ (Log-rank $p=0,0054$), $\text{PLR} \leq 153,8$ (Log-rank $p=0,0011$), $\text{MLR} \leq 0,22$ (Log-rank $p=0,0363$) та $\text{PIV} \leq 155,4$ (Log-rank $p=0,0018$). Медіана ВБП у пацієнток з $\text{NLR} \leq 2,62$ становила 15,5 міс. проти 9,3 міс. у пацієнток з $\text{NLR} > 2,62$. Медіана ВБП для $\text{PLR} \leq 153,8$ була 23,0 міс. проти 12,4 міс. для $\text{PLR} > 153,8$. Медіана ВБП для $\text{MLR} \leq 0,22$ була 16,2 міс. проти 11,1 міс. для $\text{MLR} > 0,22$. Медіана ВБП для $\text{PIV} \leq 155,4$ становила 16,2 міс. проти 9,7 міс. для $\text{PIV} > 155,4$. Отже, кожен із досліджуваних маркерів запалення статистично достовірно впливав на ВБП (рис. 4.8).

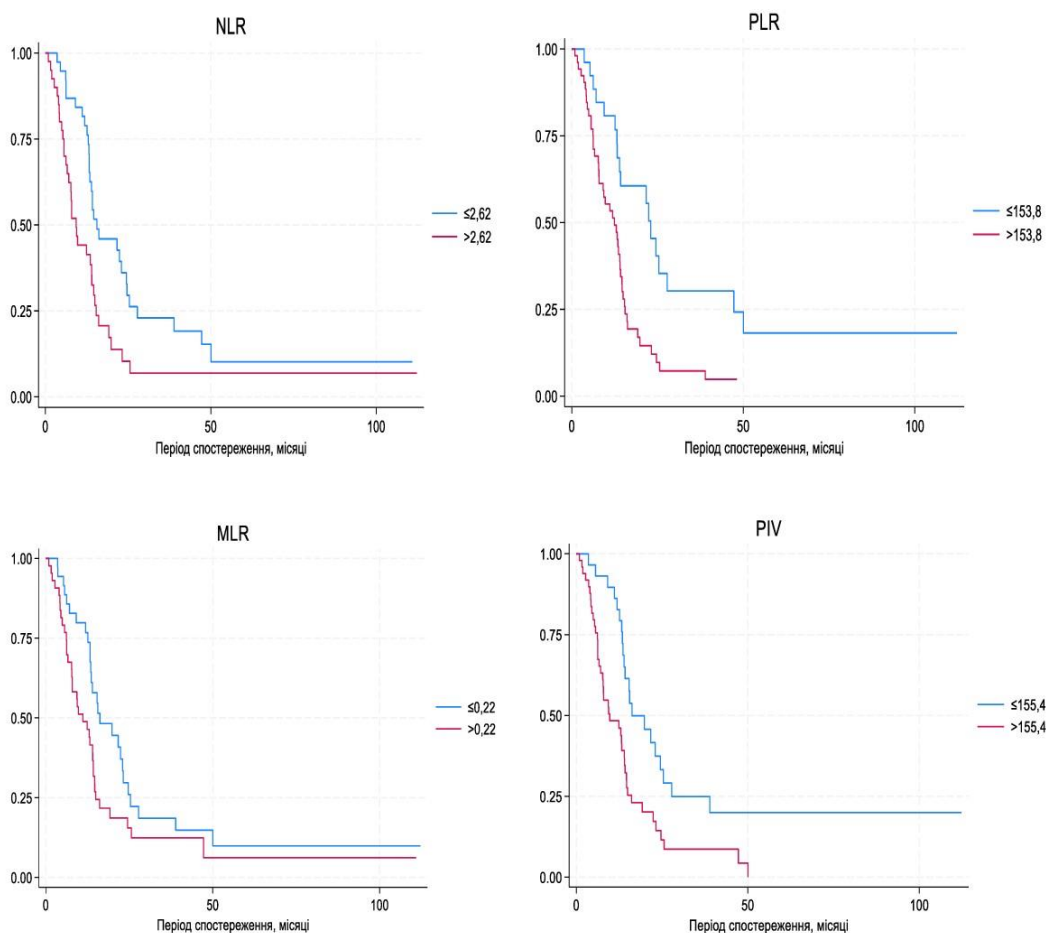


Рисунок 4.8 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ВБП відповідно до базових рівнів NLR, PLR, MLR та PIV

Для оцінювання прогностичного впливу віку, кількості метастазів, менопаузального статусу, гормонального статусу, типу терапії та маркерів запалення на ВБП у пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, що лікувалися трастузумабом, застосовували багатофакторний аналіз. Незалежними предикторами ефективності терапії на основі трастузумабу, що впливають на ВБП, виявилися схема терапії на основі трастузумабу ($p=0,0001$) та PLR ($p=0,004$). Кращу ВБП мали пацієнти, що отримували комбінацію хіміотерапії з трастузумабом та чий PLR перед початком лікування становив $\leq 153,8$ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Багатофакторна модель пропорційних ризиків Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик на ВБП

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<55 проти ≥ 55)	1,28	0,53–3,06	0,578
Кількість метастазів (<3 проти ≥ 3)	0,91	0,43–1,95	0,827
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	1,11	0,43–2,84	0,814
Гормональний статус (позитивний проти негативного)	1,69	0,99–2,88	0,053
Схема на основі трастузумабу (монотерапія трастузумабом проти хіміотерапія +трастузумаб)	0,22	0,12–0,41	0,0001
NLR ($\leq 2,62$ проти $> 2,62$)	0,95	0,49–1,82	0,886
PLR ($\leq 153,8$ проти $> 153,8$)	2,99	1,43–6,26	0,004
MLR ($\leq 0,22$ проти $> 0,22$)	1,11	0,57–2,18	0,742
PIV ($\leq 155,4$ проти $> 155,4$)	1,91	0,98–3,75	0,057

Вплив маркерів запалення та клініко-патологічних характеристик на ЗВ. Маркери запалення корелювали із ЗВ аналогічно, як і з ВБП. Значно вищу ЗВ мали пацієнти з $\text{NLR} \leq 2,62$ (Log-rank $p=0,0006$), $\text{PLR} \leq 153,8$ (Log-rank $p=0,0002$), $\text{MLR} \leq 0,22$ (Log-rank $p=0,0023$) та $\text{PIV} \leq 155,4$ (Log-rank $p=0,0017$). Медіана ЗВ у пацієнтів з $\text{NLR} \leq 2,62$ становила 37,9 міс. проти 23,0 міс. у пацієнтів з $\text{NLR} > 2,62$.

Медіана ЗВ для $\text{PLR} \leq 153,8$ була 80,4 міс. проти 25,1 міс. для $\text{PLR} > 153,8$. Медіана ЗВ для $\text{MLR} \leq 0,22$ була 40,3 міс. проти 25,3 міс. для $\text{MLR} > 0,22$. Медіана ЗВ для $\text{PIV} \leq 155,4$ становила 42,1 міс. проти 25,3 міс. для $\text{PIV} > 155,4$. Отже, кожен із досліджуваних індексів запалення статистично достовірно впливав на ЗВ (рис. 4.9).

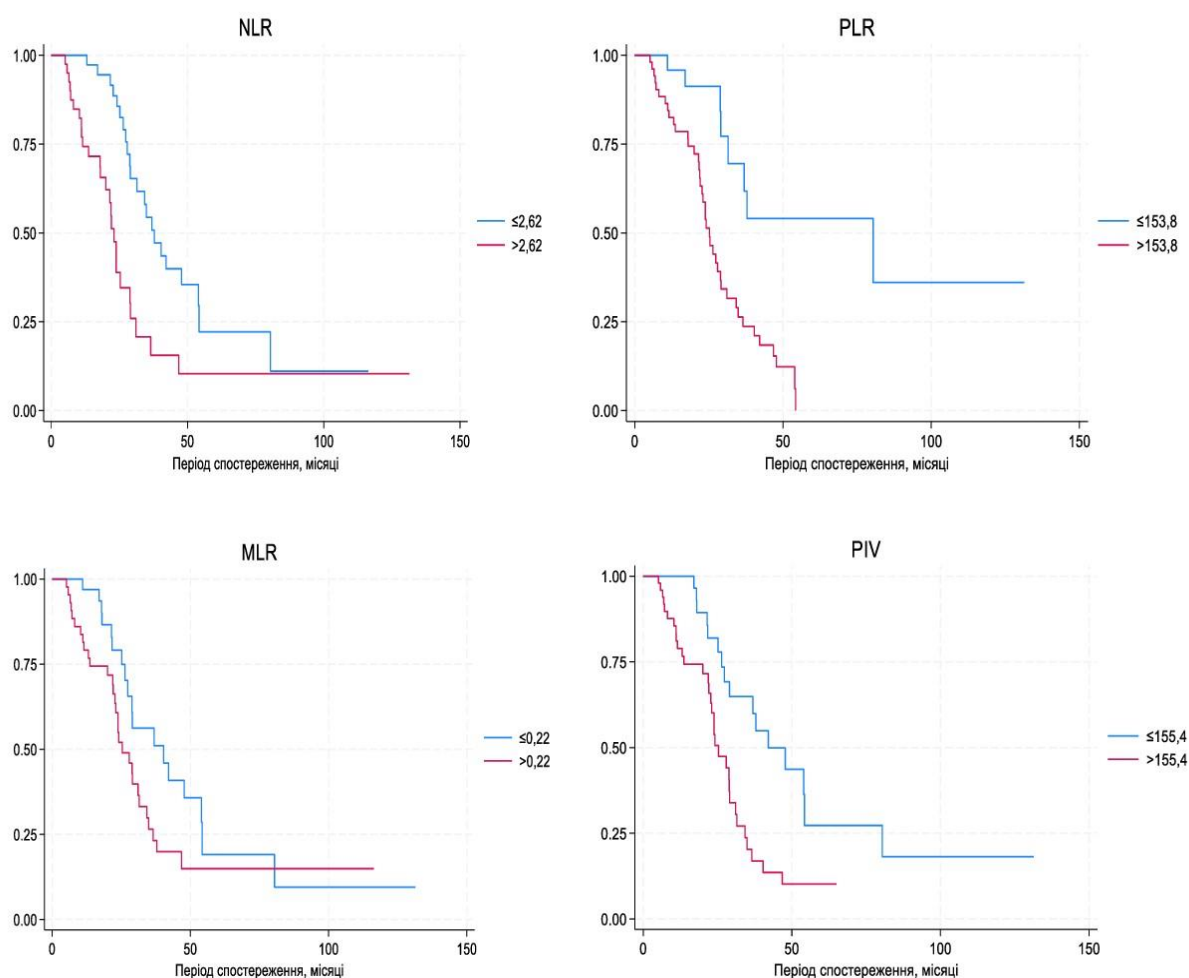


Рисунок 4.9 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ відповідно до базових рівнів NLR, PLR, MLR та PIV

Для оцінювання прогностичного впливу віку, кількості метастазів, менопаузального статусу, гормонального статусу, типу терапії та індексів запалення на ЗВ у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, що лікувалися трастузумабом, застосовували багатофакторний аналіз (табл. 4.12). Незалежними предикторами ефективності терапії на основі трастузумабу, що впливають на ЗВ, виявилися схема терапії на основі трастузумабу ($p=0,0001$) та PLR ($p=0,029$).

Таблиця 4.10 – Багатофакторна модель пропорційних ризиків Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик на ЗВ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<55 проти ≥ 55)	0,94	0,34–2,57	0,905
Кількість метастазів (<3 проти ≥ 3)	2,19	0,98–4,92	0,056
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	1,43	0,44–4,57	0,544
Гормональний статус (позитивний проти негативного)	1,28	0,68–2,43	0,437
Схема на основі трастузумабу (монотерапія трастузумабом проти хіміотерапія + трастузумаб)	0,30	0,15–0,58	0,0001
NLR ($\leq 2,62$ проти $> 2,62$)	2,15	0,99–4,67	0,052
PLR ($\leq 153,8$ проти $> 153,8$)	2,70	1,10–6,62	0,029
MLR ($\leq 0,22$ проти $> 0,22$)	0,82	0,30–2,20	0,696
PIV ($\leq 155,4$ проти $> 155,4$)	2,02	0,72–5,67	0,177

Зв'язок маркерів запалення із об'єктивною відповіддю на лікування та ступенем контролю над захворюванням. У середньому період спостереження тривав 29 міс. (у межах від 5 до 131 місяця). На момент закриття бази даних у 64 (82,1 %) пацієнтів було зареєстровано прогресування захворювання, а у 48 (61,5 %) – смерть внаслідок прогресування захворювання або будь-яких

інших причин. У 3 (3,8 %), 45 (57,7 %), 22 (28,2 %) та 8 (10,3 %) зареєстровано повну відповідь, часткову відповідь, стабілізацію захворювання та прогресування захворювання відповідно. Об'єктивна відповідь на лікування для досліджуваної когорти пацієнтів склала 61,5 %, ступінь контролю над захворюванням – 89,7 %.

Ми додатково оцінили ступінь контролю над захворюванням для встановлених незалежних предикторів ефективності терапії трастузумабом. Отже, для пацієнтів з $PLR \leq 153,8$ ступінь контролю над захворюванням становив 100,0 % проти 84,6 % для $PLR > 153,8$ ($p=0,00001$). У пацієнтів, що отримували монотерапію трастузумабом ступінь контролю над захворюванням був 81,4 % проти 94,1 % у тих, хто використовував трастузумаб+хіміотерапію ($p=0,0485$).

Таким чином, PLR та застосовувана схема терапії трастузумабом мають прогностичну цінність для оцінки ефективності терапії трастузумабом та прогнозу метастатичного HER2-позитивного РГЗ. Високий PLR асоційований з нижчою ВБП і ЗВ та нижчим ступенем контролю захворювання. PLR може бути ефективним та доступним засобом для виявлення категорії осіб, що отримають найвищу користь від прийому трастузумабу. Поєднання трастузумабу та хіміотерапії порівняно з монотерапією трастузумабом забезпечує кращу ВБП та ЗВ у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [6, 568, 569, 572, 581]:

– Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(3): 363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376.

– Vynnychenko O, Moskalenko R. The impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. Одеський медичний журнал. 2025; 192(1): 36–40. doi <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-7>.

– Винниченко О, Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. Х науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ, 2024: 219–220.

– Vynnychenko O, Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 12(4): 1007–1017. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2024>.

– Vynnychenko O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2025; 16(1): e25003. doi:10.15421/0225003.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПУХЛИНИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ

5.1. Дослідження мутаційного профілю хворих на НДКРЛ

Серед 42 зразків пухлинної тканини радикально пролікованих хворих на НДКРЛ 11 (26,19 %) містили драйверні мутації, такі як EGFR (n=2; L858R), KRAS (n=7; G12C, G12D, G12A та A146S), BRAF (n=1; V600E) та транслокацію EML4(exon6) – ALK (exon20) (n=1; chr2:42503838 – chr2:29447579). Усі мутації були взаємовиключними. Жодного випадку мутації NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 та PIK3CA не було виявлено (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Геномні зміни у пацієнтів з НДКРЛ

Ген	Зміна білка	Молекулярні наслідки	Кількість випадків, n	Поширеність у когорті (%)	Патогенність*
EGFR	Leu858Arg	c.2573T>G – missense variant	2	4,76	Онкогенна мутація
KRAS	G12C	c.34G>T – missense variant	3	7,14	Онкогенна мутація
	G12D	c.35G>A – missense variant	2	4,76	Онкогенна мутація
	G12A	c.35G>C – missense variant	1	2,38	Онкогенна мутація
	A146S	c.436G>T – missense variant	1	2,38	Невизначене значення
ALK	EML4(exon6) – ALK (exon20)	chr2:42503838 – chr2:29447579 - translocation	1	2,38	Онкогенна мутація
BRAF	V600E	c.1799T>A	1	2,38	Онкогенна мутація
NRAS	–	–	0	0	–
ROS1	–	–	0	0	–
RET	–	–	0	0	–
MET	–	–	0	0	–
ERBB2	–	–	0	0	–
PIK3CA	–	–	0	0	–

Примітка. * – патогенність оцінювали згідно з даними програми TCGA.

Базуючись на висновках TCGA щодо ступеня патогенності виявлених геномних альтерацій, клінічне значення мали 10 із 11 випадків. Як показано у табл. 5.2, онкогенні мутації виявлені в генах EGFR (n=2, 4,76 %), KRAS (n=6, 14,28 %), ALK (n=1, 2,38 %) та BRAF (n=1, 2,38 %). Клінічне значення мутації KRAS A146S було невизначеним через недостатню кількість спостережень. До 7 із 11 геномних альтерацій потенційно може бути застосована терапія ІТК. Для деяких варіантів мутації KRAS, включаючи G12D, G12A та A146S, наразі не існує таргетної терапії (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Геномні зміни, асоційовані з таргетною терапією

Ген	Зміна білка (альтерація)	Таргетна терапія згідно керівництва NCCN
EGFR	L858R	Гефітиніб, ерлотиніб, афатиніб, осимертиніб
KRAS	G12C	Соторасіб, адаграсіб
	G12D	Резистентність до ІТК
	G12A	Резистентність до ІТК
	A146S	Резистентність до ІТК
ALK	EML4 (exon6) – ALK (exon20)	Алектиніб, бригадиніб, лорлатиніб, церитиніб, кризотиніб
BRAF	V600E	Дабрафеніб у комбінації з траметинібом, енкорафеніб у комбінації з бініметинібом

Кореляція між драйверними мутаціями та клініко-патологічними характеристиками пацієнтів. Кількість драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили була значно вищою, ніж у колишніх або теперішніх курців (p=0,046). Зв'язку між віком, статтю, стадією захворювання, гістологічними варіантами НДКРЛ та драйверними мутаціями не було виявлено (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками пацієнтів та наявністю драйверних мутацій

Базові клініко-патологічні характеристики	Драйверні мутації			χ^2	p
	присутні	відсутні	загалом		
Вік, років					
< 60	6	16	22	0,0280	0,867
≥ 60	5	15	20		
Стать:					
жінки	3	5	8	0,6539	0,419
чоловіки	8	26	34		
Стадія захворювання:					
IA–IIA	6	9	15	2,3019	0,129
IIIB–IIIV	5	22	27		
Гістологічний варіант пухлини:					
аденокарцинома	7	13	20	1,5329	0,216
плоскоклітинний рак	4	18	22		
Статус щодо паління:					
не палили ніколи	6	2	8	4,8981	0,046
теперішні або колишні курці	5	29	34		

Зв'язок між виживаністю пацієнтів та геномними змінами. Медіана періоду спостереження становила ($57,9 \pm 4,2$) міс. Загалом протягом періоду спостереження рецидив захворювання зареєстровано у 19 (45,2 %) пацієнтів. Внаслідок прогресії раку легень померло 18 пацієнтів (42,9 %). Ще 1 (2,38 %) пацієнт помер внаслідок інших причин. Серед пацієнтів з драйверними мутаціями рецидив раку легень та смерть спостерігали у 4/11 (36,4 %) та 3/11 (27,3 %) пацієнтів відповідно. В табл. 5.4 продемонстровано наслідки драйверної мутації для кожного випадку та виживаність пацієнтів.

Таблиця 5.4 – Клінічні наслідки та виживаність пацієнтів з драйверними мутаціями

Ген	Випадок	Зміна білка	Рецидив захворювання	Смерть	Виживаність, міс.	
					безрецидивна	загальна
EGFR	1	Leu858Arg	ні	ні	79,3	79,3
	2	Leu858Arg	так	ні	42,9	79,9
KRAS	3	G12C	так	так	2,1	10,0
	4	G12C	ні	ні	98,1	98,1
	5	G12C	так	так	8,4	16,8
	6	G12D	ні	ні	84,2	84,2
	7	G12D	ні	ні	82,8	82,8
	8	G12A	ні	ні	106,1	106,1
	9	A146S	ні	ні	84,2	84,2
ALK	10	EML4(exon6) – ALK (exon20)	так	так	7,9	16,1
BRAF	11	V600E	ні	ні	79,0	79,0

Порівняння частоти драйверних мутацій між українськими пацієнтами та пацієнтами європеїдної раси, хворих на НДКРЛ. Ми зібрали усі випадки НДКРЛ, що містилися в базі даних TCGA (559 випадків аденокарцином та 490 випадків плоскоклітинних карцином). Отже, у пацієнтів з аденокарциномами легень методом секвенування наступного покоління мутація EGFR була виявлена у 78/559 (13,95 %), KRAS – 148/559 (26,48 %), BRAF – 39/559 (6,98 %), ALK – 40/559 (7,16 %), NRAS – 5/559 (0,89 %), ROS1 – 25/559 (4,47 %), RET – 22/559 (3,94 %), MET – 24/559 (4,29 %), ERBB2 – 17/559 (3,04 %), PIK3CA – 27/559 (4,83 %).

Поширеність драйверних мутацій серед пацієнтів з плоскоклітинними карциномами була значно нижчою і складала 15/490 (3,06 %), 9/490 (1,84 %), 14/490 (2,86 %), 20/490 (4,08 %), 6/490 (1,22 %), 44/490 (8,98 %), 23/490 (4,69 %), 9/490 (1,84 %), 9/490 (1,84 %) та 58/490 (11,84 %) для мутацій EGFR, KRAS,

BRAF, ALK, NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 та PIK3CA відповідно. Відповідно, поширеність обраних драйверних мутацій в когорті пацієнтів з НДКРЛ бази даних TCGA склала 8,86 %, 14,96 %, 5,05 %, 5,71 %, 1,05 %, 6,72 %, 4,32 %, 3,06 %, 2,44 % та 8,33 % для EGFR, KRAS, BRAF, ALK, NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 та PIK3CA відповідно.

Поширеність мутацій EGFR, KRAS, BRAF та ALK в когорті українських пацієнтів становила 4,76 %, 16,66 %, 2,38 % та 2,38 % відповідно. Мутацій NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 та PIK3CA виявлено не було (рис. 5.1). Статистично достовірної різниці між поширеністю виявлених драйверних мутацій в когорті українських пацієнтів та пацієнтів бази даних TCGA не виявлено: EGFR (8,86 % проти 4,76 %; $p=0,8393$), KRAS (14,96 % проти 16,66 %; $p=0,9020$), BRAF (5,05 % проти 2,38 %; $p=0,9034$), ALK (5,71 % проти 2,38 %; $p=0,8863$).

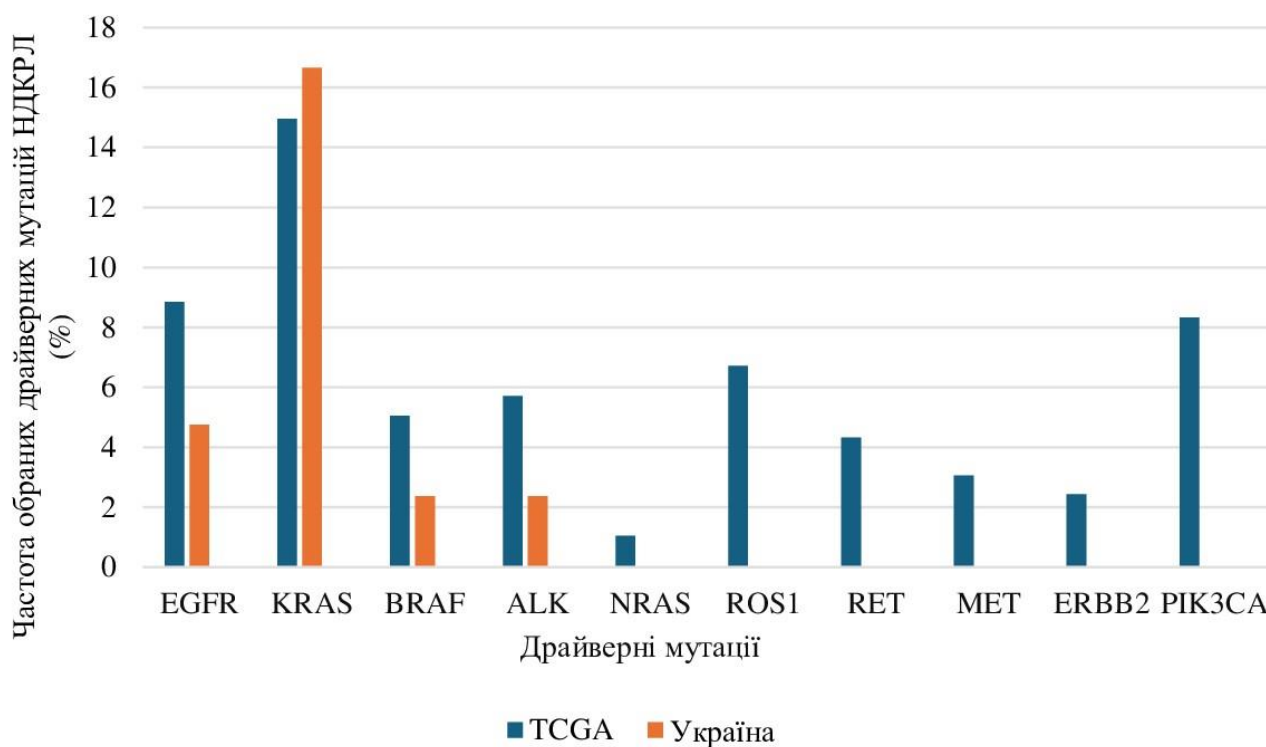


Рисунок 5.1 – Поширеність обраних драйверних мутацій в когорті українських пацієнтів та пацієнтів бази даних TCGA

Отже, молекулярно-генетичне профілювання, виконане методом секвенування наступного покоління продемонструвало, що 11 із 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ є носіями драйверних мутацій. Кількість випадків драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили, була значно вищою, ніж у колишніх або теперішніх курців. Через високу онкогенність 10 із 11 драйверних мутацій були клінічно значимими. До 7 із 11 потенційно може бути застосована таргетна терапія.

5.2. Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на НДКРЛ

Для проведення даного дослідження було використано пухлинну тканину 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

Імуногістохімічна візуалізація білка p53 показала його локалізацію у ядрах пухлинних клітин. Також поодинокі p53-позитивні ядра належали нормальним клітинам епітелію та пухлинного мікрооточення, демонструючи при цьому «дикий тип» реакції. Ми виділили два основних варіанти розподілу p53-позитивних клітин: дифузний та плямистий. У зразках з дифузним варіантом експресія p53 була гомогенною і прослідковувалася по всій ділянці. Плямистий варіант експресії p53 – це неоднорідний рисунок зі щільними ділянками p53-позитивних клітин та великими ділянками, де реакція була негативна. Дифузний варіант був більш поширеним у зразках плоскоклітинних карцином, водночас як плямистий варіант – у зразках аденокарцином.

Загалом експресію мутантного p53 визначено у 19 (45,2 %) із 42 зразків пухлинної тканини НДКРЛ, серед яких було 14 (63,3 %) зразків плоскоклітинних карцином та 5 (25,0 %) аденокарцином (рис. 5.2).

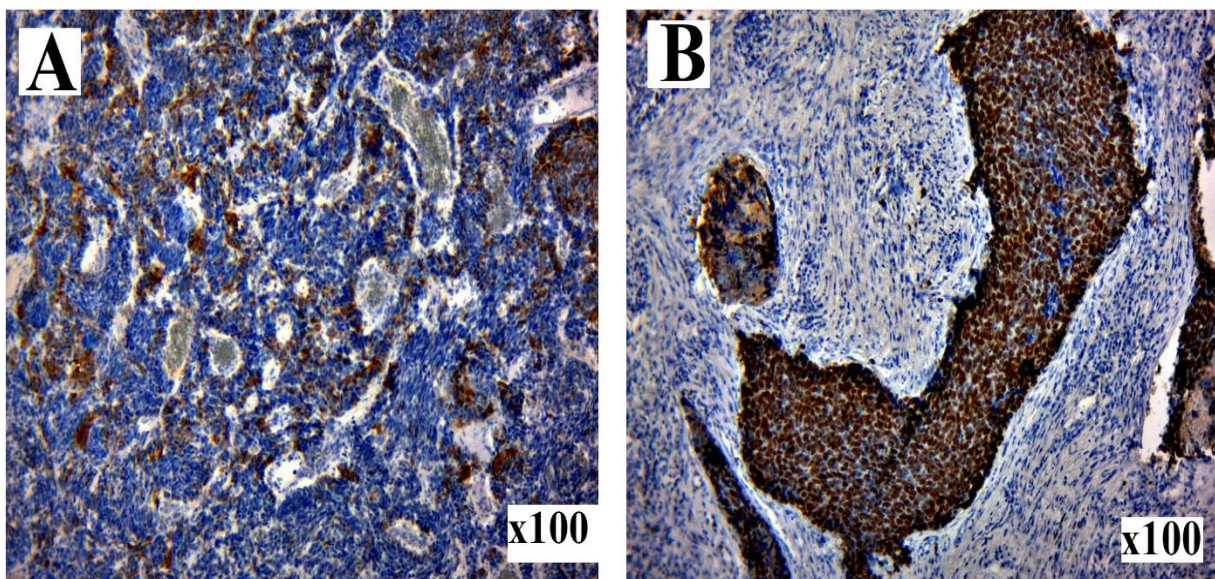


Рисунок 5.2 – ІГХ забарвлення з антитілами проти білка p53 у тканині недрібноклітинного раку легені:

А – плямистий тип реакції у тканині аденокарциноми.

В – дифузний тип реакції у тканині плоскоклітинної карциноми. Забарвлення ядер клітин гематоксиліном Майєра.

Збільшення вказано у правому нижньому куті зображення

При аналізі взаємозв'язку між експресією p53 та гістологічними варіантами НДКРЛ виявлено вищу частоту експресії мутантного p53 у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень ($\chi^2=6,3127$; $p=0,012$). Інші клініко-патологічні характеристики не продемонстрували зв'язку з експресією p53 (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Характеристики пацієнтів відповідно до експресії p53 дикого або мутантного типу

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42	Дикий тип p53, n=23	Мутантний p53, n=19	χ^2 (p)
Вік, років: середній інтервал < 60, n (%) ≥ 60, n (%)	58 29–75 22 (52,4) 20 (47,6)	60 44–73 10 (43,5) 13 (56,5)	56 29–75 12 (63,2) 7 (36,8)	1,6155 (0,204)
Стать, n (%): жінки чоловіки	8 (19,0) 34 (81,0)	5 (21,7) 18 (78,3)	3 (13,0) 16 (87,0)	0,2389 (0,625)
Стадія захворювання, n (%): IA–IIA IIIB–IIIV	15 (35,7) 27 (64,3)	9 (39,1) 14 (60,9)	6 (31,6) 13 (68,4)	0,2584 (0,611)
Гістологічний варіант пухлини, n (%): аденокарцинома плоскоклітинний рак	20 (47,6) 22 (52,4)	15 (65,2) 8 (34,8)	5 (26,3) 14 (73,7)	6,3127 (0,012)
Категорія N, n (%): N0 N1–3	24 (57,1) 18 (42,9)	15 (65,2) 8 (34,8)	9 (47,4) 10 (52,6)	1,3535 (0,245)
Статус щодо паління, n (%): не палили ніколи теперішні або колишні курці	8 (19,0) 34 (81,0)	5 (21,7) 18 (78,3)	3 (13,0) 16 (87,0)	0,2389 (0,625)

Прогностичні фактори БРВ та ЗВ у хворих на НДКРЛ. Під час усього періоду спостереження рецидив захворювання було зареєстровано у 19 (45,2 %) із 42 пацієнтів. Медіана періоду спостереження до настання рецидиву захворювання становила 54,0 міс. Тенденцію до кращої БРВ мали пацієнти з IA–IIA стадіями, категорією N0, мутантним типом p53, ті, хто ніколи не палили, мали жіночу стать та вік молодше 60 років. Проте, статистично достовірної різниці між групами не виявлено (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Аналіз БРВ пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ

Базові клініко-патологічні характеристики	Без рецидиву	З рецидивом	Медіана періоду спостереження, міс.	Log-rank p
Вік, років: < 60 ≥ 60	12 11	10 9	55,0 52,8	0,9224
Стать: жінки чоловіки	6 17	2 17	70,8 50,0	0,2210
Стадія захворювання: IA–IIA IIB–IIIB	11 12	4 15	64,2 48,3	0,1095
Гістологічний варіант пухлини: аденокарцинома плоскоклітинний рак	12 11	8 11	56,5 51,7	0,7117
Категорія N: N0 N1–3	16 7	8 11	61,9 43,4	0,7117
Статус щодо паління: не палили ніколи теперішні або колишні курці	6 17	2 17	71,8 49,8	0,2127
Тип p53: дикий тип мутантний	11 12	12 7	48,6 60,5	0,2756
Загалом	23	19	54,0	

Вісімнадцять пацієнтів (42,9 %) досліджуваної когорти померли внаслідок прогресії НДКРЛ. Один пацієнт (2,4 %) помер внаслідок причин, не пов'язаних із рецидивом захворювання. Медіана періоду спостереження до настання смерті становила 57,9 міс.

Тенденцію до кращої ЗВ мали пацієнти з ІА–ІІА стадіями, категорією N0, мутантним типом p53, ті, хто ніколи не палили, мали жіночу стать та вік молодше 60 років. Проте, статистично достовірної різниці між групами також не виявлено (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Аналіз ЗВ пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ

Базові клініко-патологічні характеристики	Живі пацієнти	Померлі пацієнти	Медіана спостереження, міс.	Log-rank p
Вік, років:				
< 60	13	9	61,0	0,6443
≥ 60	10	10	54,7	
Стать:				
жінки	7	1	75,0	0,0776
чоловіки	16	18	54,0	
Стадія захворювання:				
ІА–ІІА	11	4	69,2	0,1210
ІІВ–ІІІВ	12	15	51,8	
Гістологічний варіант пухлини:				
аденокарцинома	12	8	58,4	0,7197
плоскоклітинний рак	11	11	57,6	
Категорія N:				
N0	15	9	62,5	0,3263
N1–3	8	10	52,0	
Статус щодо паління:				
не палили ніколи	7	1	76,3	0,0729
теперішні або колишні курці	16	18	53,7	
Тип p53:				
дикий тип	11	12	53,6	0,2890
мутантний	12	7	63,3	
Загалом	23	19	57,9	

Вживаність пацієнтів з аденокарциномами легень залежно від типу p53. Ми встановили, що тип p53 не впливає на БРВ та ЗВ у пацієнтів з НДКРЛ. Враховуючи наявність кореляції між експресією p53 та гістологічними варіантами НДКРЛ (див. табл. 5.5), ми дослідили виживаність пацієнтів з аденокарциномами та плоскоклітинними карциномами.

Серед 20 пацієнтів з аденокарциномами легень рецидив захворювання та смерть були зареєстровані у 8 (40 %) пацієнтів. Мутантний тип p53 мали 2/8 (25 %), дикий тип – 6/8 (75 %) пацієнтів. Достовірної різниці у виживаності не виявлено (Log-rank $p=0,8003$ для обох; рис. 5.3 та рис. 5.4).

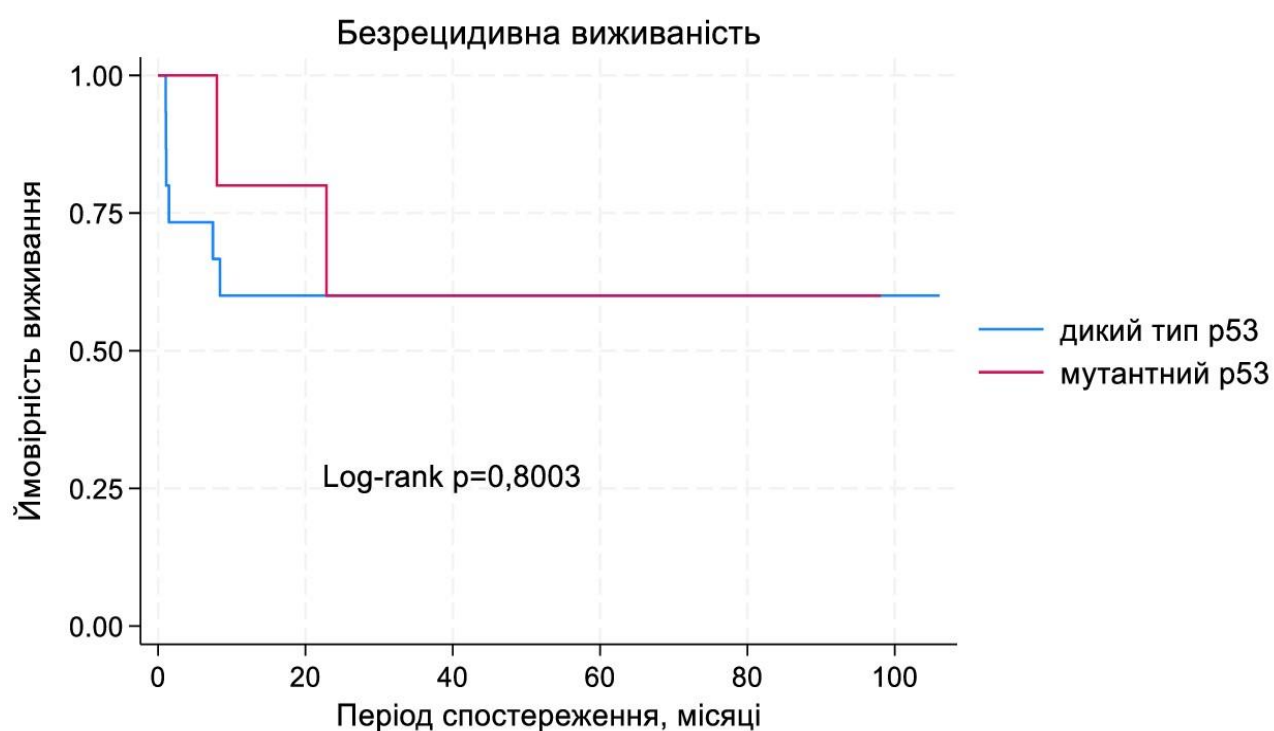


Рисунок 5.3 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють БРВ у пацієнтів з аденокарциномами легень залежно від типу p53

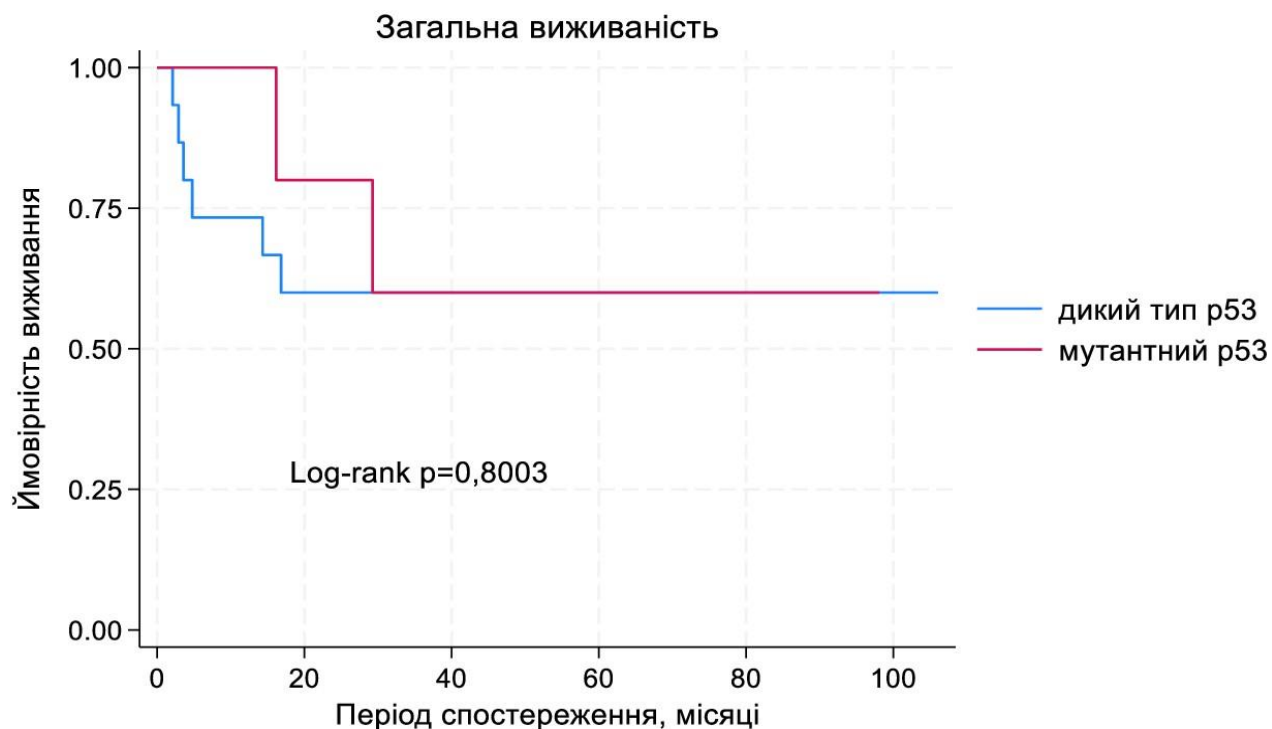


Рисунок 5.4 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ у пацієнтів з аденокарциномами легень залежно від типу p53

Виживаність пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень залежно від типу p53. Серед 22 пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень рецидив захворювання та смерть були зареєстровані в 11 (50 %) пацієнтів. Мутантний p53 мали 5/11 (45,5 %) пацієнтів, дикий тип – 6/11 (54,5 %) пацієнтів. Пацієнти з мутантним p53 мали статистично достовірну кращу БРВ, ніж пацієнти з диким типом p53 (Log-rank $p=0,0490$; рис. 5.5). Тенденцію до кращої ЗВ також мали пацієнти з мутантним p53, проте достовірної різниці між групами не зареєстровано (Log-rank $p=0,1375$; рис. 5.6).

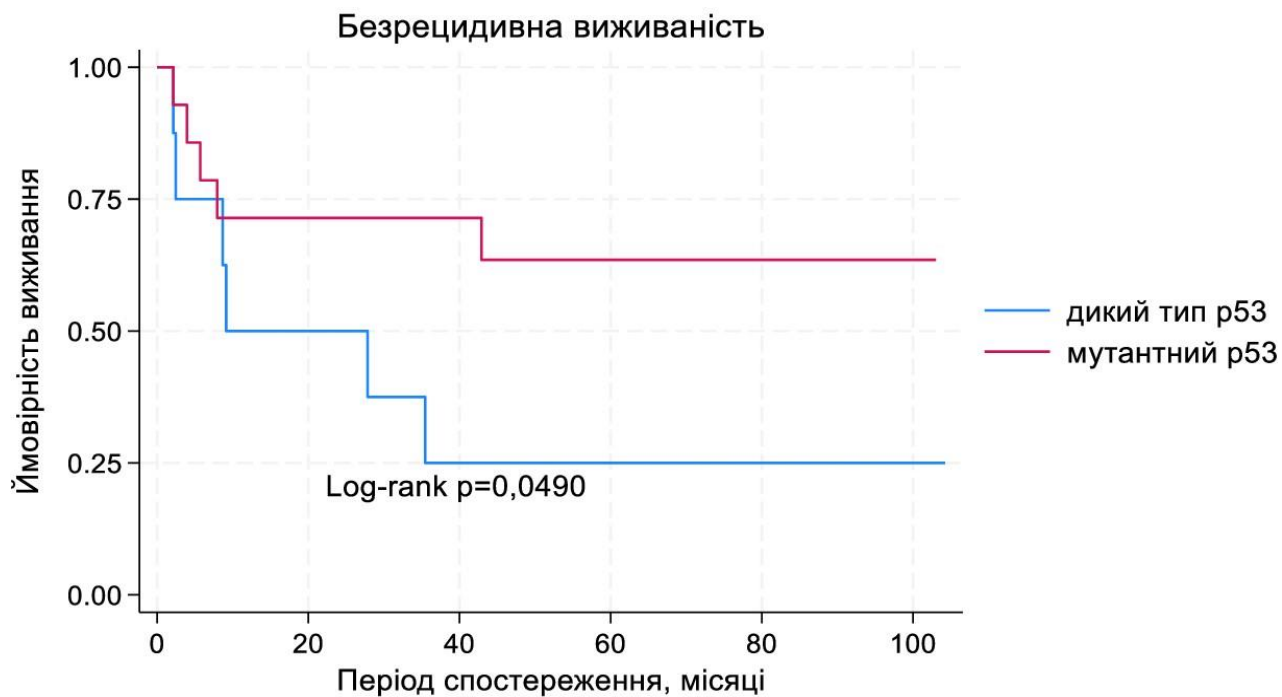


Рисунок 5.5 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють БРВ у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень залежно від типу p53

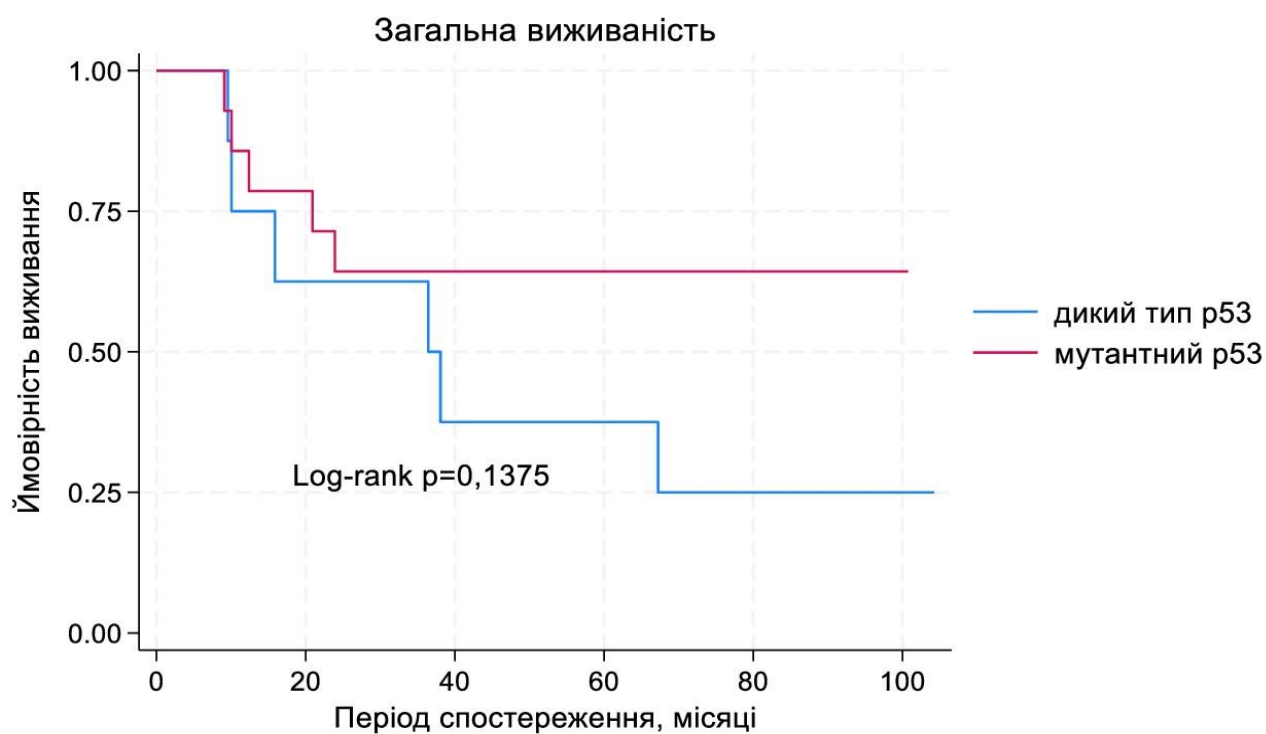


Рисунок 5.6 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень залежно від типу p53

Отже, мутантний p53 має 45,2 % пацієнтів з НДКРЛ, 25,0 % з аденокарциномами та 63,6 % з плоскоклітинними карциномами легень. Не зважаючи на те, що в досліджуваній когорті кращу БРВ мали пацієнти з плоскоклітинними карциномами та мутантним p53, ми не можемо зробити висновок, що мутація в гені TP53 асоційована зі сприятливим прогнозом. Отримані результати лише підтверджують, що мутація в гені TP53 не завжди має негативні наслідки.

5.3. Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на РГЗ

Для проведення дослідження використовували пухлинну тканину 78 хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Імуногістохімічна візуалізація білка p53 показала його локалізацію у ядрах пухлинних клітин РГЗ. Також поодинокі p53-позитивні ядра належали нормальним клітинам епітелію та пухлинного мікрооточення («дикий тип» реакції).

Крім того, до «дикого типу» реакції ми віднесли випадки слабкої цитоплазматичної експресії p53 як у пухлинних клітинах, так і клітинах прилеглих здорових тканин (рис. 5.7 А).

«Мутантний тип» імуногістохімічної реакції встановлювали за наявності надмірної експресії p53 (4 та більше балів) у пухлинних клітинах РГЗ (рис. 5.7 В). У випадку негативної експресії (0 балів) пухлинних клітин ми також підтверджували наявність мутації в гені TP53. Загалом «дикий тип» p53 було виявлено у 28 (35,9 %) пацієнтів, «мутантний тип» p53 – у 50 (64,1 %) пацієнтів.

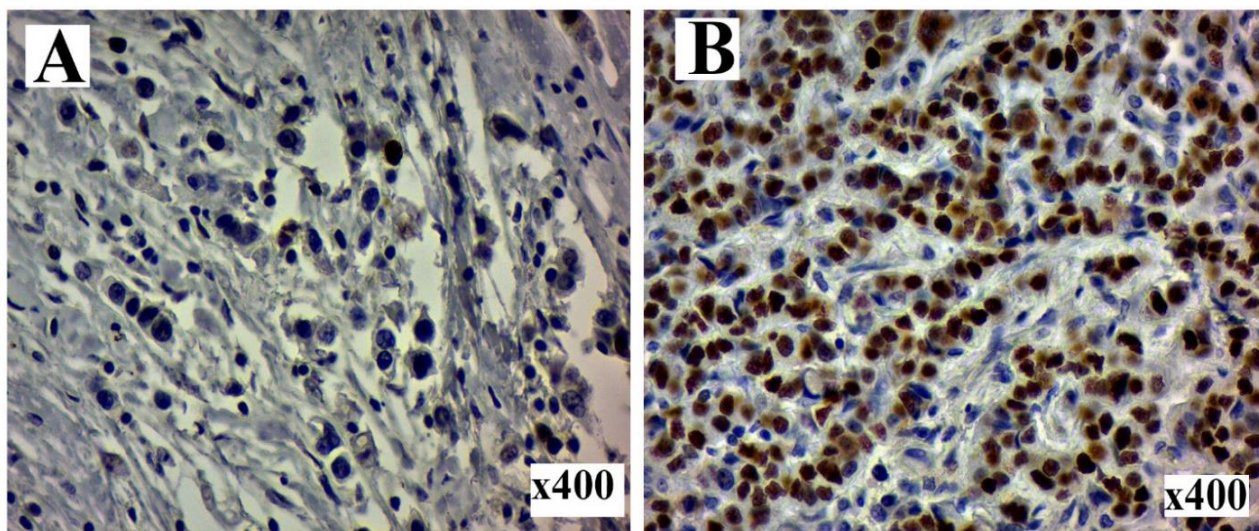


Рисунок 5.7 – ІГХ забарвлення з антитілами проти білка p53 у тканині раку грудної залози:

А – «дикий тип» реакції.

В – «мутантний тип» імуністохімічної реакції.

Забарвлення ядер клітин гематоксилином Майєра.

Збільшення вказано у правому нижньому куті зображення

При аналізі взаємозв'язку між клініко-патологічними характеристиками та мутаційним статусом гена TP53 встановлено, що у поточному дослідженні пацієнтки з мутантним типом TP53 частіше отримували комбінацію трастузумабу та хіміотерапії ($\chi^2=6,9348$; $p=0,008$). Крім того, у пацієнток з диким типом TP53 переважав гормон-позитивний HER2-позитивний РГЗ ($\chi^2=5,0547$; $p=0,005$; табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками та типами гена TP53

Клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=78	Дикий тип TP53, n=28	Мутантний тип TP53, n=50	χ^2 (p)
Вік, років:				
середній інтервал	55 27–77	53 27–77	56 35–75	
<55, n (%)	33 (42,3)	14 (50,0)	19 (38,0)	0,3097*
≥55, n (%)	45 (57,7)	14 (50,0)	31 (62,0)	
Менопаузальний статус, n (%)				
пременопауза	24 (30,8)	11 (39,3)	13 (26,0)	1,4873 (0,223)
постменопауза	54 (69,2)	17 (60,7)	37 (74,0)	
Гормональний статус, n (%)				
позитивний	46 (59,0)	22 (78,6)	24 (48,0)	5,0547 (0,005)
негативний	32 (41,0)	6 (21,4)	26 (52,0)	
Схема на основі трастузумабу:				
монотерапія трастузумабом	27 (34,6)	15 (53,6)	12 (24,0)	6,9348 (0,008)
трастузумаб+хіміотерапія	51 (65,4)	13 (46,4)	38 (76,0)	
Відповідь:				
повна відповідь	3 (3,8)	1 (7,2)	1 (2,0)	1,4046 (0,704)
часткова відповідь	45 (57,7)	16 (57,1)	29 (58,0)	
стабілізація	22 (28,2)	7 (25,0)	15 (30,0)	
прогресія	8 (10,3)	3 (10,7)	5 (10,0)	

Примітка. * – для аналізу використано t-критерій Стьюдента.

Виживаність пацієнтів залежно від застосовуваної схеми терапії та гормонального статусу. На момент завершення періоду спостереження смерть було зареєстровано у 69/78 (88,5 %) пацієнтів, включаючи 26/28 (92,9 %) пацієнтів з диким типом TP53 та 43/50 (86,0 %) пацієнтів з мутантним типом

TP53. Ми спостерігали значні відмінності у ЗВ пацієнтів залежно від застосовуваної лікувальної схеми. У пацієнтів з диким типом TP53 медіани виживаності ВБП становили 13,6 міс. та 21,0 міс. для монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з хіміотерапією, відповідно (Log-rank $p=0,9500$; рис. 5.8). У пацієнтів з мутантним типом TP53 медіани ЗВ становили 22,4 міс. та 36,6 міс. для монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з хіміотерапією відповідно (Log-rank $p=0,0063$; рис. 5.9).

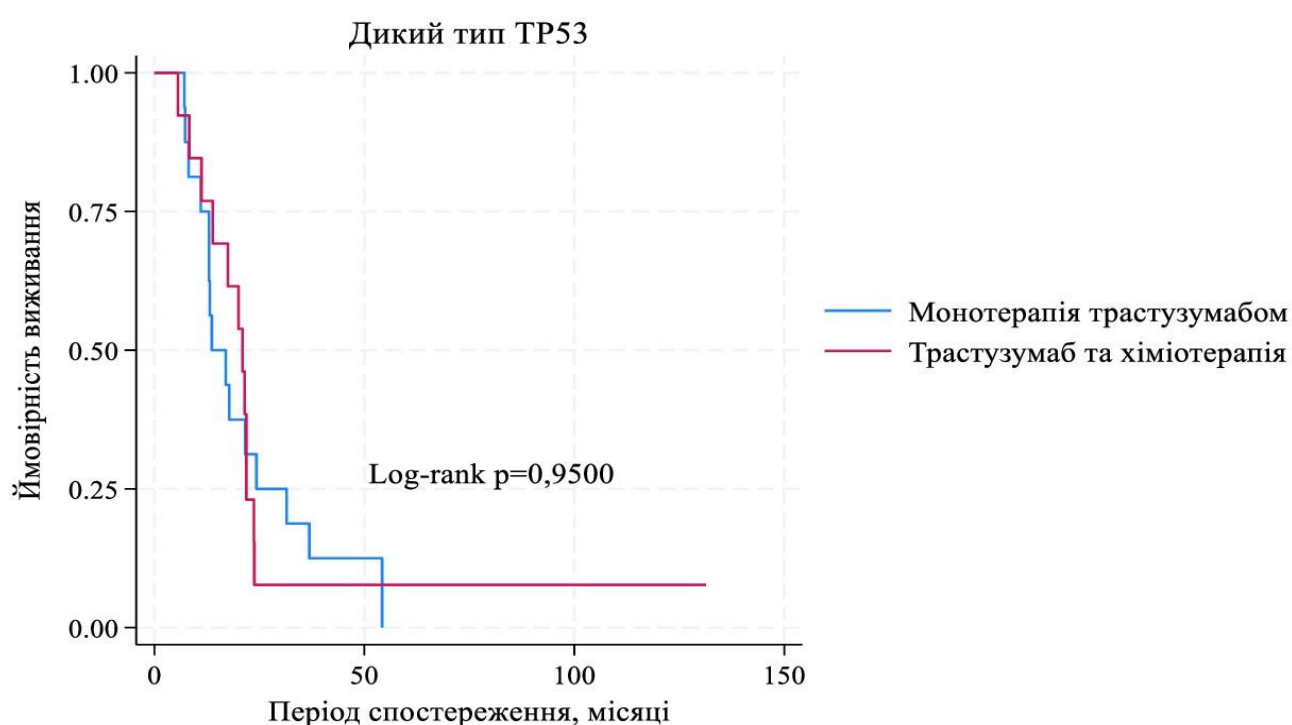


Рисунок 5.8 – ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ та диким типом TP53 залежно від застосовуваної лікувальної схеми

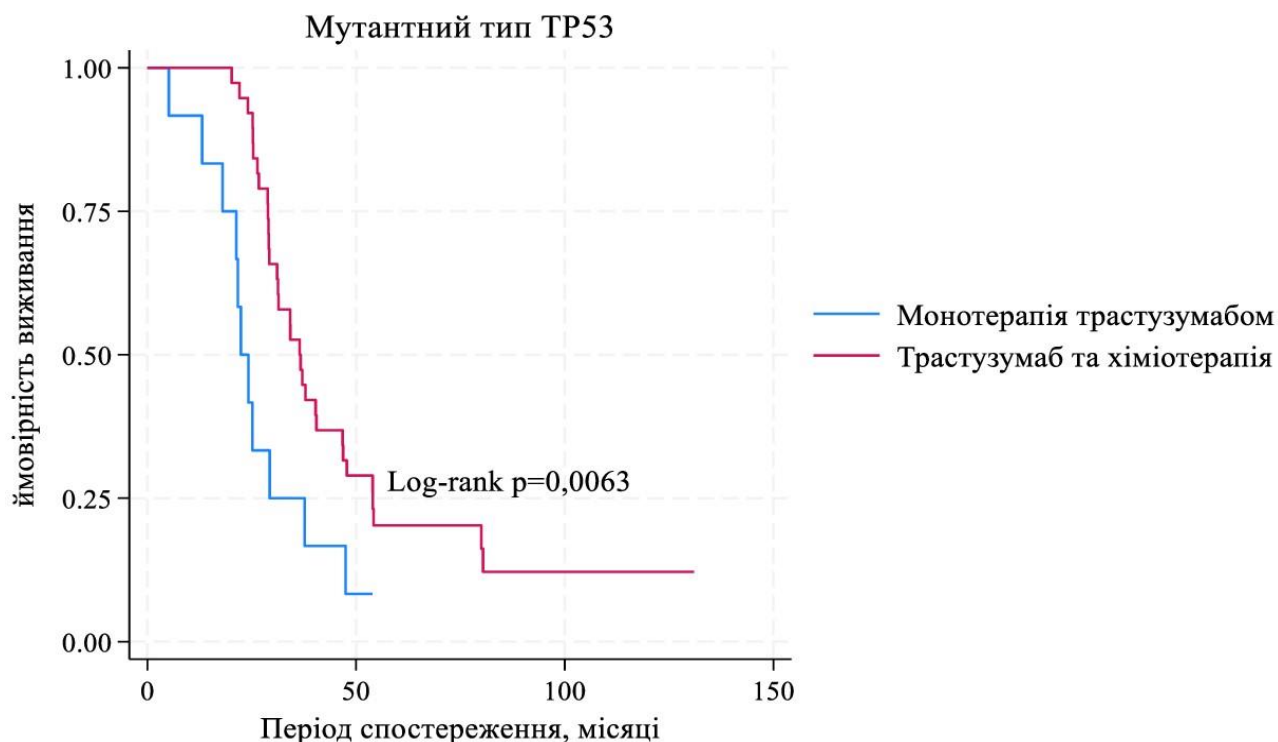


Рисунок 5.9 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ та мутантним типом TP53 залежно від застосовуваної лікувальної схеми

Крім застосовуваної схеми, ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ значно залежала від гормонального статусу та типу мутації TP53. У пацієнтів з диким типом TP53 медіани виживаності пацієнтів становили 21,6 міс. та 13,0 міс. для HR+/HER2+ та HR-/HER2+ відповідно (Log-rank $p=0,0095$; рис. 5.10).

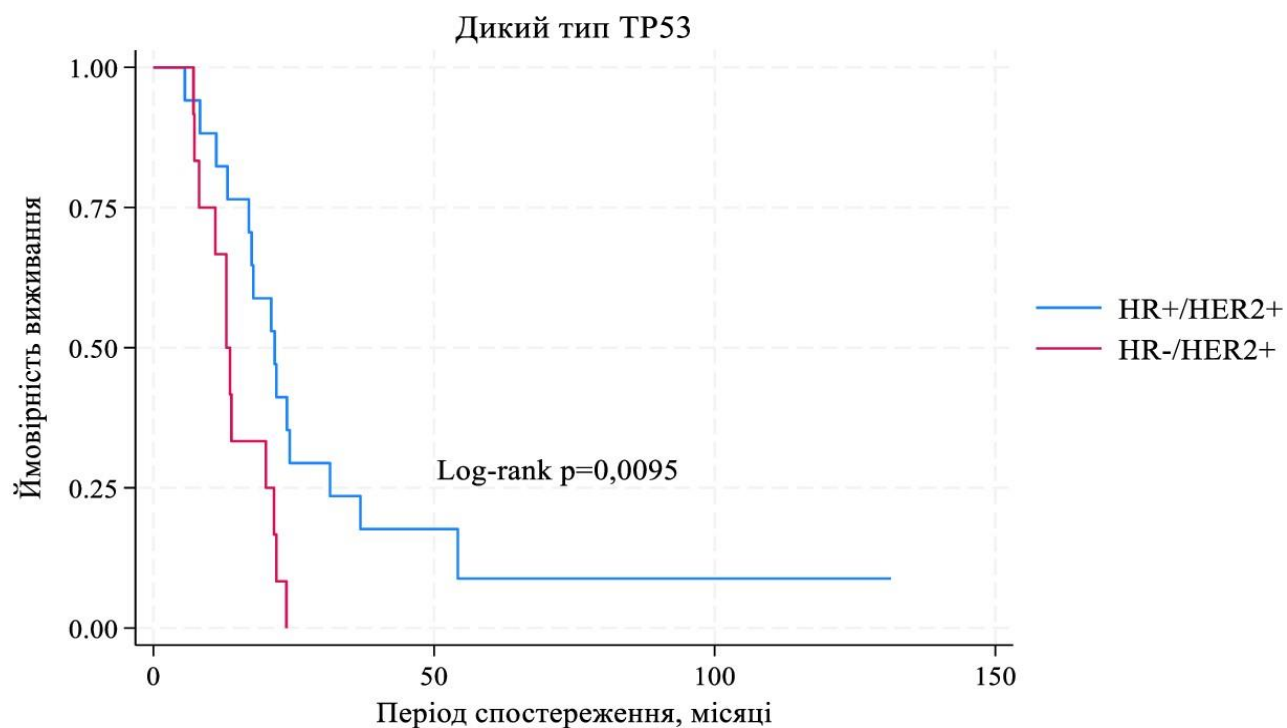


Рисунок 5.10 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ та диким типом TP53 залежно від гормонального статусу

У пацієнтів з мутантним типом TP53 медіани виживаності пацієнтів становили 34,2 міс. та 31,2 міс. для HR+/HER2+ та HR-/HER2+, відповідно (Log-rank $p=0,3509$, рис. 5.11).

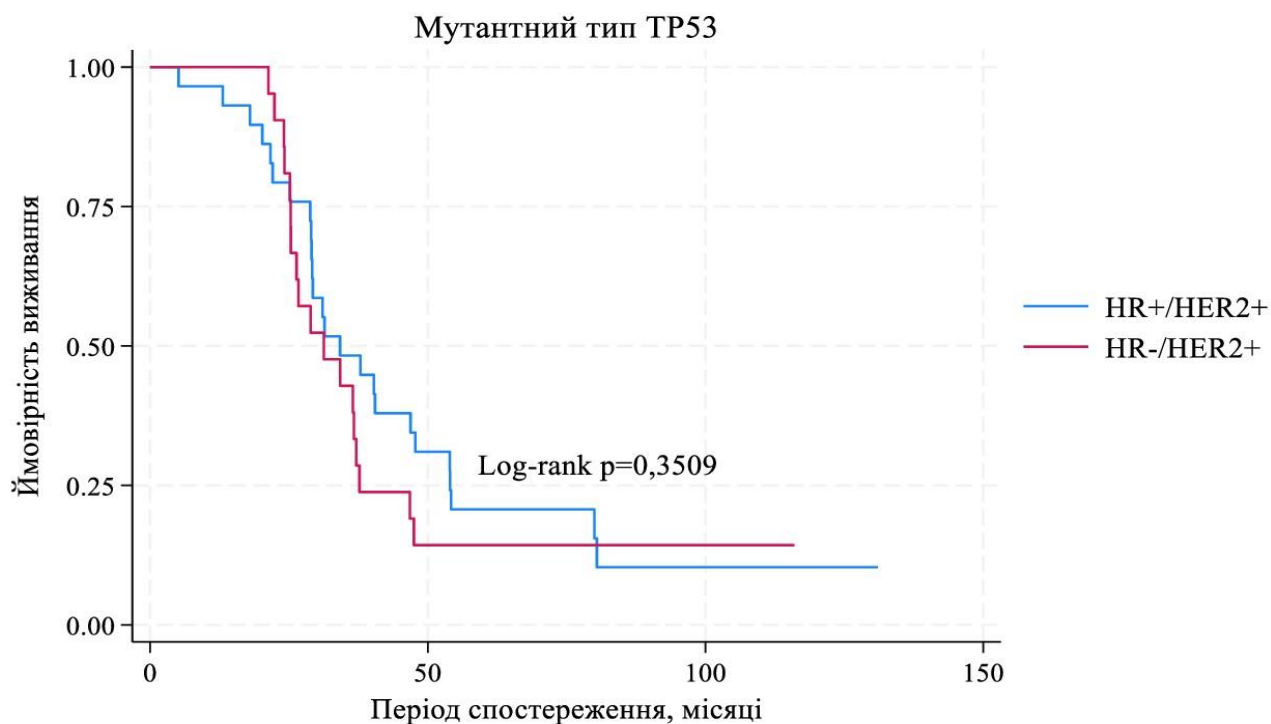


Рисунок 5.11 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ та мутантним типом TP53 залежно від гормонального статусу

Для оцінювання прогностичного впливу менопаузального та гормонального статусів, віку, застосовуваної лікувальної схеми та статусу гена TP53 використовували багатофакторний регресійний аналіз Кокса. Незалежними предикторами загальної виживаності визначено гормональний статус, застосовувана лікувальна схема та статус гена TP53.

Пацієнти з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, що мають гормон-позитивні пухлини, мутантний тип гена TP53 та ті, що отримували комбінацію трастузумабу з хіміотерапією, мають кращу загальну виживаність (табл. 5.9).

Таким чином, мутацію гена TP53 має 64,1 % хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Кращу виживаність мають пацієнти з диким TP53, особливо з позитивним гормональним статусом. Пацієнти з мутантним TP53, що отримують комбінацію трастузумабу та хіміотерапії, мають кращу ЗВ порівняно з тими, хто отримує монотерапію трастузумабом.

Таблиця 5.9 – Модель пропорційних ризиків Кокса для оцінювання прогностичного впливу клініко-патологічних характеристик на ЗВ хворих з HER2-позитивним РГЗ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<55 проти ≥55)	0,60	0,28–1,27	0,186
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	1,32	0,58–2,99	0,504
Гормональний статус (позитивний проти негативного)	1,96	0,15–3,33	0,013
Схема на основі трастузумабу (монотерапія трастузумабом проти хіміотерапія +трастузумаб)	0,73	0,41–1,30	0,005
Тип гена TP53 (дикий тип проти мутантного)	0,34	0,19–0,63	0,001

Мутація в гені TP53 асоційована з кращою відповіддю на медикаментозну терапію, яка, крім трастузумабу, включає хіміотерапію. Незалежними предикторами кращої ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ є гормон-позитивний РГЗ, застосування комбінації трастузумабу і хіміотерапії та відсутність мутації в гені TP53.

5.4. STAT6 як біомаркер несприятливого прогнозу у хворих на НДКРЛ

Для проведення дослідження використовували пухлинну тканину 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ, серед яких було 20 аденокарцином та 22 плоскоклітинні карциноми. Ми використали комплексне імуногістохімічне дослідження для розподілу зразків тканин НДКРЛ на запальний, імуноспустошений та фенотип імунного виключення.

Запальний імунофенотип був найбільш поширеним і виявлений у 12 аденокарциномах та 8 плоскоклітинних карциномах (рис. 5.12). Імуногістохімічне дослідження тканини НДКРЛ з антитілами проти CD8+

показало присутність значної кількості цитотоксичних лімфоцитів в пухлинних острівцях та стромі у вигляді лімфоцитоподібних клітин з позитивною мембранною реакцією (рис. 5.12A). Імуногістохімічне визначення кількісних показників макрофагів M2 типу показало помірну їх кількість в пухлинних острівцях та стромі (рис. 5.12B).

Імуногістохімічне дослідження Т-регуляторних лімфоцитів також показало незначну кількість Foxp3⁺ клітин як у стромі, так і в пухлинних острівцях (рис. 5.12C). Імуногістохімічна експресія маркера STAT6 серед пухлинної строми та паренхіми НДКРЛ запального імунотипу також була помірною (рис. 5.12D).

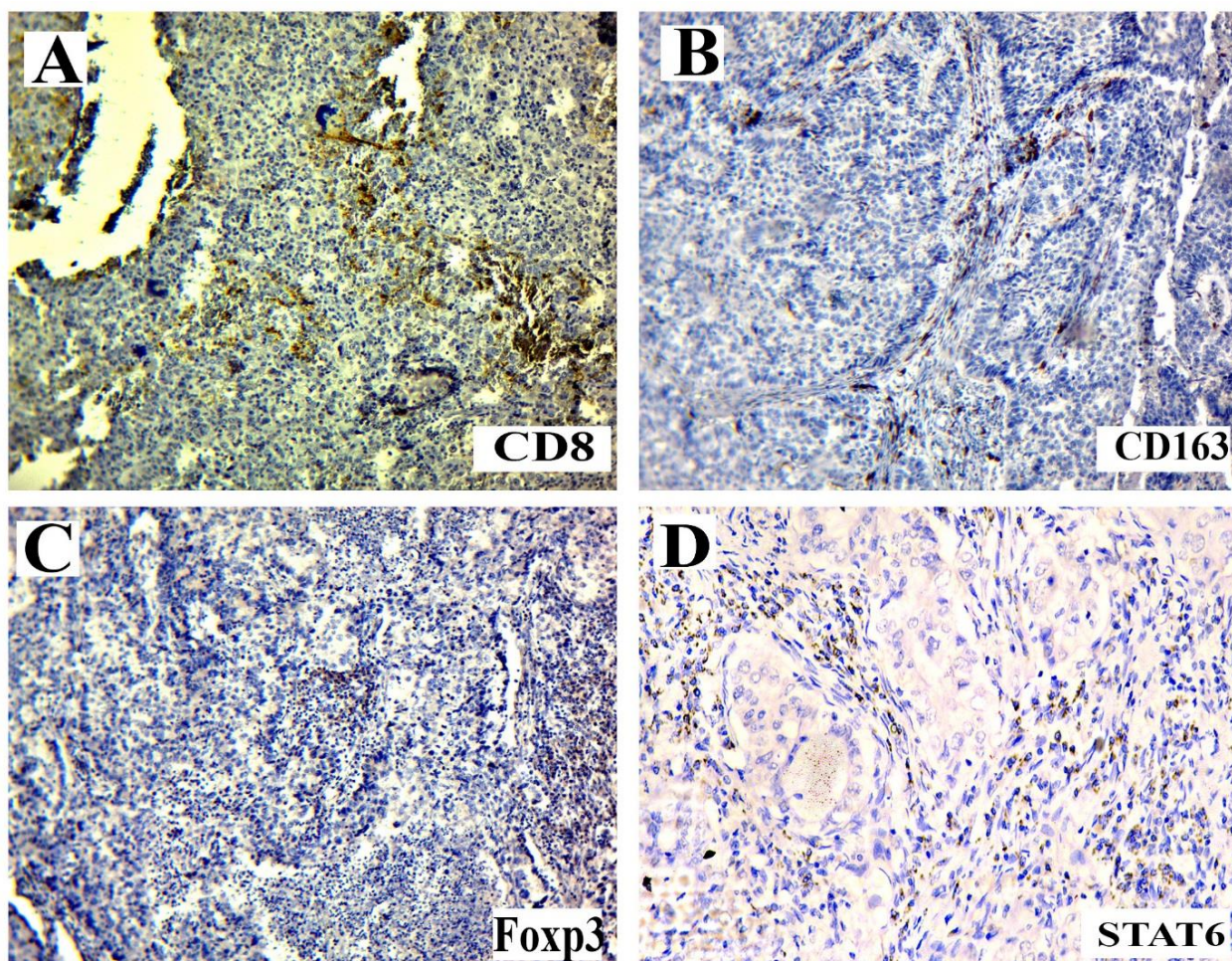


Рисунок 5.12 – Запальний імунотип: А, В, С, D – ІГХ тканини НДКРЛ з антитілами до CD8⁺ (А); CD163⁺ (В); Foxp3⁺ (С); STAT6 (D). Всі мікрофото мають збільшення x100

Імуноспустошений фенотип був виявлений у 5 аденокарциномах та 1 зразку плоскоклітинного раку легені. Цей імунофенотип характеризувався низькою кількістю $CD8^+$ -лімфоцитів в пухлинних кластерах та стромі (рис. 5.13A), помірною кількістю $CD163$ -позитивних макрофагів у стромі пухлини, підвищеною експресією маркерів $Foxp3$ та $STAT6$ у пухлинній стромі та паренхімі (рис. 5.13C–D).

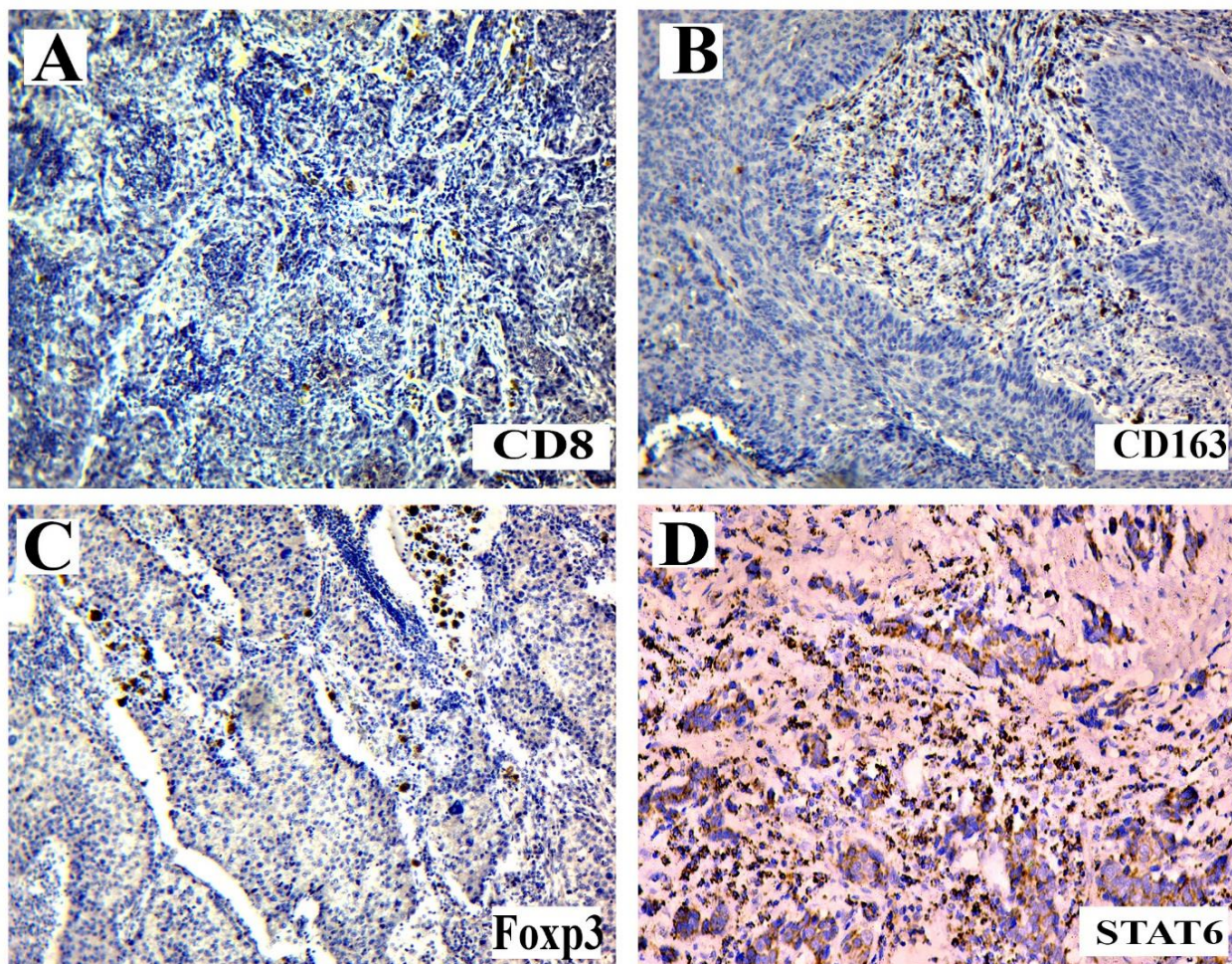


Рисунок 5.13 – Імуноспустошений фенотип: А, В, С, D – ІГХ тканини НДКРЛ з антитілами до $CD8^+$ (A); $CD163^+$ (B); $Foxp3^+$ (C); $STAT6$ (D). Всі мікрофото мають збільшення $\times 100$

Фенотип імунного виключення був виявлений в 3 аденокарциномах та 13 плоскоклітинних карциномах. Ми виявили значну кількість цитотоксичних $CD8$ -позитивних лімфоцитів (рис. 5.14A) та $CD163$ -позитивних макрофагів (рис.

5.14В) у стромі пухлини, спостерігали високу експресією Foxp3 та STAT6 у пухлинних острівцях та стромі НДКРЛ (рис. 5.14С–D).

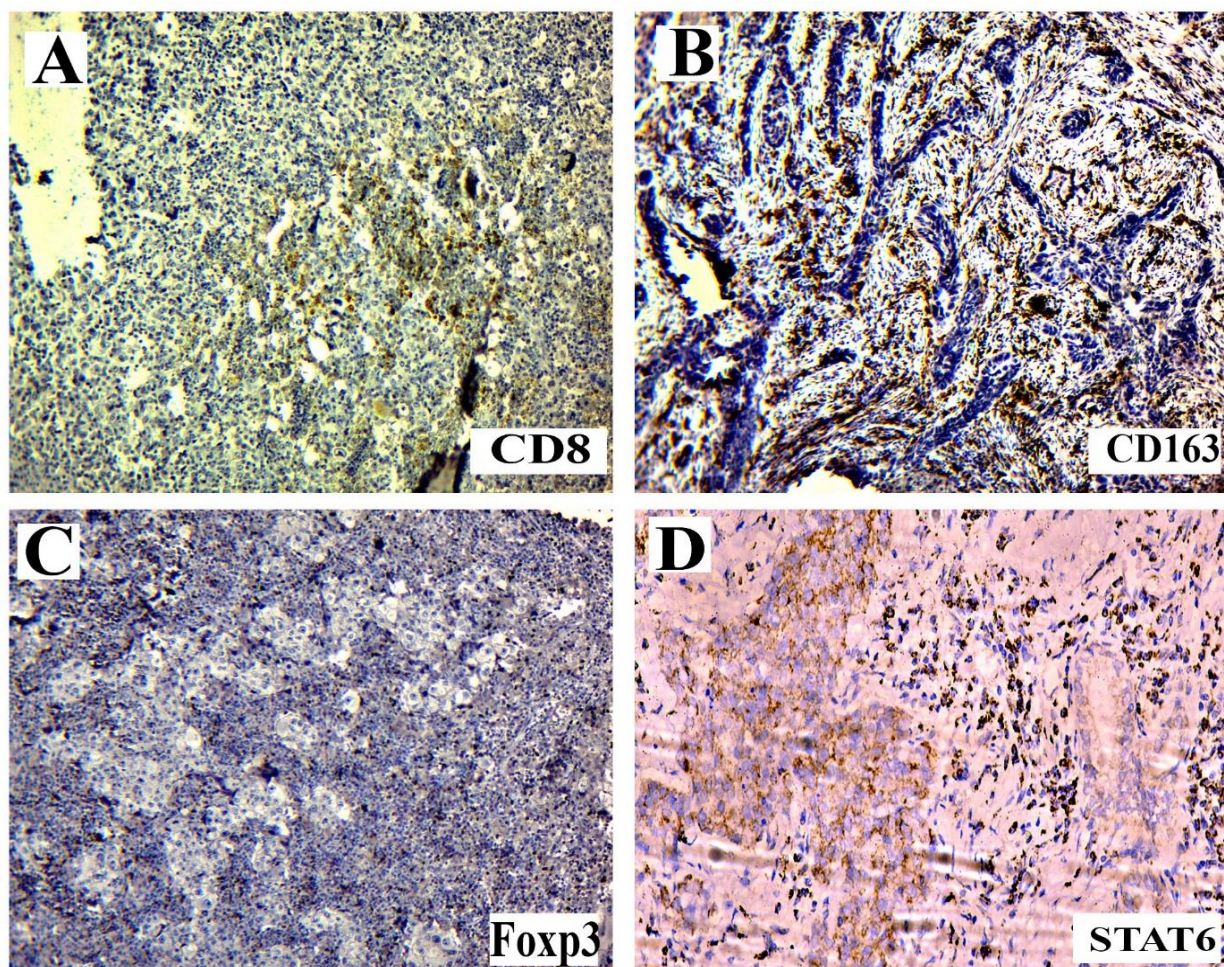


Рисунок 5.14 – Фенотип імунного виключення: А, В, С, D – ІГХ тканини НДКРЛ з антитілами до CD8+ (А); CD163+ (В); Foxp3+ (С); STAT6 (D). Всі мікрофото мають збільшення x100

Середній вік досліджуваної когорти пацієнтів був $(58,47 \pm 1,30)$ років. Відповідно до рівнів експресії усіх пацієнтів розподілили на групи з низьким STAT6 (<6) та високим STAT6 (≥ 6). У 50 % пацієнтів з НДКРЛ було виявлено високу експресію STAT6. Кореляція помірного ступеня виявлена між STAT6, статтю та гістологічними варіантами пухлини. Більше деталей про клініко-патологічні характеристики досліджуваної когорти пацієнтів представлено в табл. 5.10.

Таблиця 5.10 – Кореляція між STAT6 та базовими клініко-патологічними характеристиками пацієнтів

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42	Низький STAT6 (<6), n=21	Високий STAT6 (≥6), n=21	rs, значення p
Вік, років: середній інтервал < 60, n (%) ≥ 60, n (%)	58 29–75 22 (52,4) 20 (47,6)	59 29–73 10 (47,6) 11 (52,4)	58 40–75 12 (57,1) 9 (42,9)	-0,0953 (0,5436)
Стать, n (%): жінки чоловіки	8 (19,0) 34 (81,0)	8 (38,1) 13 (61,9)	0 (0,0) 21 (100,0)	0,4851 (0,0010)
Стадія захворювання, n (%): IA–IIA IIB–IIIB	15 (35,7) 27 (64,3)	8 (38,1) 13 (61,9)	7 (33,3) 14 (66,7)	0,0497 (0,7523)
Гістологічний варіант пухлини, n (%): аденокарцинома плоскоклітинний рак	20 (47,6) 22 (52,4)	14 (66,7) 7 (33,3)	6 (28,6) 15 (71,4)	0,3814 (0,0140)
CD163+ в острівцях, n (%): <13 (низька) ≥13(висока)	27 (64,3) 15 (35,7)	15 (71,4) 6 (28,6)	12 (57,1) 9 (42,9)	0,1491 (0,3426)
CD163+ в стромі, n (%): <24 (низька) ≥24(висока)	21 (50,0) 21 (50,0)	12 (57,1) 9 (42,9)	9 (42,9) 12 (57,1)	0,1429 (0,3624)
CD8+ в острівцях, n (%): <9 (низька) ≥9 (висока)	13 (40,0) 29 (60,0)	8 (38,1) 13 (61,9)	5 (23,8) 16 (76,2)	-0,1545 (0,3259)
CD8+ в стромі, n (%): <24 (низька) ≥24(висока)	20 (47,6) 22 (52,4)	10 (47,6) 11 (52,4)	10 (47,6) 11 (52,4)	0,0000 (1,0000)
Регуляторні Т-клітини FOXP3, n (%): <23 (низька) ≥23 (висока)	18 (42,9) 24 (57,1)	9 (42,9) 12 (57,1)	9 (42,9) 12 (57,1)	0,0000 (1,0000)

Експресія STAT6 в НДКРЛ різних гістологічних типів. Висока експресія STAT6 достовірно частіше визначалася у плоскоклітинних карциномах ($p < 0,0001$). Так, у 6/20 (30 %) пацієнтів з аденокарциномами та 15/22 (68,2 %) пацієнтів з плоскоклітинними карциномами імуногістохімічний бал був ≥ 6 . При цьому STAT6 експресувався переважно в клітинах стромы, що за розподілом було аналогічним CD163+ клітинам. Дослідження експресії імунних клітин продемонструвало вищу чисельність M2-макрофагів в стромі плоскоклітинних карцином порівняно з аденокарциномами легень. Ця знахідка підтверджує вплив STAT6 на поляризацію макрофагів M2 (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Зв'язок між експресією імунних клітин та гістологічними варіантами НДКРЛ

Імунні клітини	Аденокарцинома, n=20	Плоскоклітинна карцинома, n=22	Значення p
M2 макрофаги (CD163+):			
пухлинні острівці	11,8 (6–31)	13,5 (6–24)	0,1924
пухлинна строма	19,7 (9–36)	27,6 (11–50)	0,0060
Цитотоксичні Т-клітини (CD8+):			
пухлинні острівці	22,0 (5–73)	13,7 (3–58)	0,0692
пухлинна строма	31,8 (8–79)	30,6 (6–84)	0,9197
Регуляторні Т-клітини (FOXP3+)	24,9 (7–72)	30,1 (18–49)	0,1654

Пухлинне мікрооточення та ризик метастазування в лімфатичні вузли (ЛВ). Для оцінки впливу пухлинного мікрооточення, було порівняно частоту метастазування у регіонарні ЛВ залежно від імунного фенотипу гістологічних варіантів НДКРЛ. Метастазування в регіонарні ЛВ було зареєстровано у 35 % пацієнтів з аденокарциномами та у 50 % пацієнтів з плоскоклітинними карциномами. Знаменно, що серед аденокарцином

переважав запальний фенотип імунного мікрооточення (12/20; 60 %), а значно рідше визначалися імуноспустошений (5/20; 25 %) і імуновиключений (3/20; 15 %) типи пухлинного імунного мікрооточення. Натомість для плоскоклітинних карцином найбільш характерним був фенотип імунного виключення (13/22; 59,1 %) з переважанням Т-цитотоксичних лімфоцитів у стромі при низькій інфільтрації пухлинних кластерів.

Серед зразків аденокарцином найпоширенішим був запальний імунофенотип без метастазування в ЛВ (8 із 20 зразків, 40 %), плоскоклітинних карцином – імуноне виключення з метастазами в ЛВ (8 із 22 зразків, 36,4 %). Імуноспустошений фенотип спостерігали лише у 1 із 22 пацієнтів (4,6 %) з плоскоклітинними карциномами та у 5 із 20 пацієнтів (25 %) з аденокарциномами легень (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Розподіл імунних фенотипів у пацієнтів з НДКРЛ

Фенотип пухлинного мікрооточення	Аденокарцинома, n (%)	Плоскоклітинна карцинома, n (%)	Загальна кількість, n (%)
Імуноспустошений фенотип	5	1	6
– з метастазами в ЛВ	2 (10,0)	0	2 (4,8)
– без метастазів в ЛВ	3 (15,0)	1 (4,6)	4 (9,5)
Фенотип імунного виключення	3	13	16
– з метастазами в ЛВ	1 (5,0)	8 (36,4)	9 (21,4)
– без метастазів в ЛВ	2 (10,0)	5 (22,7)	7 (16,7)
Запальний імунофенотип	12	8	20
– з метастазами в ЛВ	4 (20,0)	3 (13,6)	7 (16,7)
– без метастазів в ЛВ	8 (40,0)	5 (22,7)	13 (30,9)
Загальна кількість	20	22	42

Додатково було оцінено кількість та розподіл CD163+ та FOXP3+ залежно від імунофенотипу пухлинних зразків. Запальний імунофенотип був асоційований з аденокарциномами легень. Тенденція до вищої експресії CD163+ та FOXP3+ спостерігалася у зразках з фенотипом імунного виключення, проте достовірної різниці між групами не виявлено ($p=0,3732$ та $p=0,1862$ відповідно; табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Розподіл імунних клітин відповідно до імунного фенотипу

Імунні клітини	Фенотип імунна пустеля	Фенотип імунного виключення	Запальний імунофенотип	p
M2 макрофаги (CD163+):				
пухлинні кластери	12,8 (6–31)	12,8 (6–24)	12,7 (6–26)	0,7818
пухлинна строма	19,7 (9–36)	26,0 (10–39)	23,3 (12–50)	0,3732
Цитотоксичні Т-клітини (CD8+):				
пухлинні кластери	6,8 (4–9)	16,0 (3–12)	28,8 (13–73)	0,0001
пухлинна строма	9,0 (6–11)	28,2 (13–71)	39,9 (15–84)	0,0002
Регуляторні Т-клітини (FOXP3+)	19,8 (9–34)	30,4 (18–49)	27,8 (7–72)	0,1862

Зв'язок між експресією STAT6, імунними фенотипами та статтю пацієнтів. Попередньо ми встановили, що експресія STAT6 корелює зі статтю пацієнтів. Висока експресія STAT6 частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок ($p=0,0001$). Низька експресія STAT6 була зареєстрована у всіх жінок досліджуваної групи (8 із 8 пацієнок, 100 %). Більшість чоловіків, навпаки, мали високу експресію STAT6 (21 із 34 пацієнтів, 62,8 %). Серед зразків у жінок було зареєстровано лише 2 імунних фенотипи: запальний (87,5 %) та імунної пустелі (12,5 %). У жодної жінки не спостерігався фенотип імунного виключення. У чоловіків, навпаки, висока експресія STAT6 була асоційована з фенотипом імунного виключення. Цей фенотип спостерігали у 16 із 34 зразків чоловіків (47,1 %) (рис. 5.15).

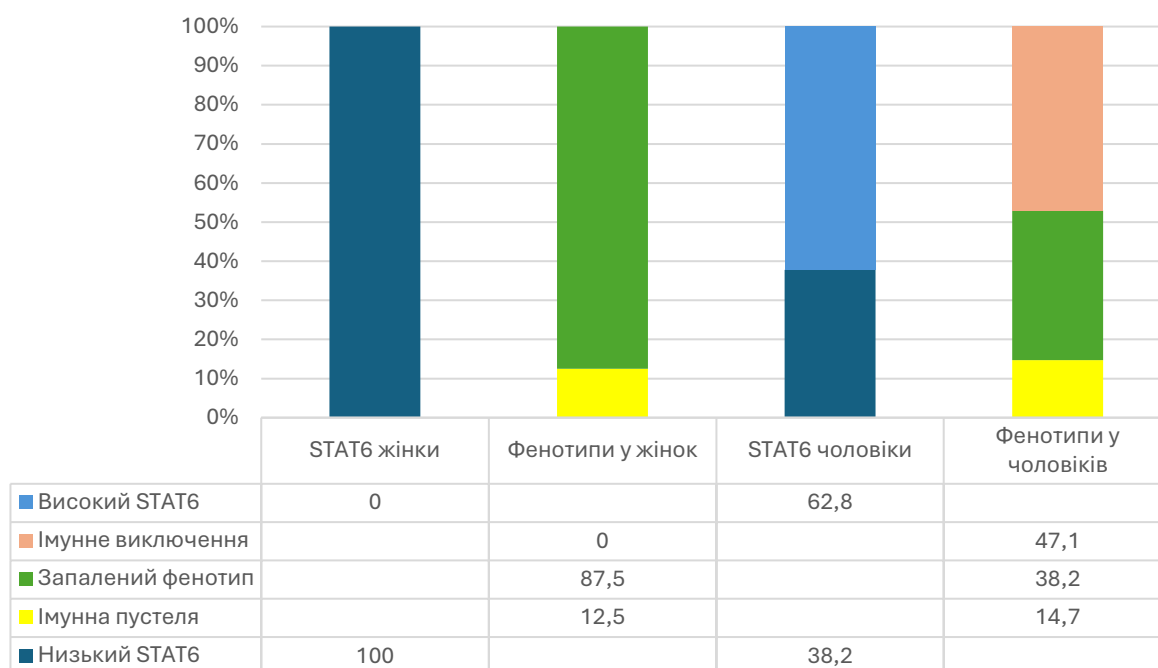


Рисунок 5.15 – Зв'язок між експресією STAT6, імунними фенотипами та статтю пацієнтів з НДКРЛ

Зв'язок між експресією STAT6 та виживаністю пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Медіана періоду спостереження за досліджуваною когортою становила ($57,9 \pm 4,2$) міс. Рецидив захворювання зареєстровано у 19 із 42 пацієнтів (45,2 %). Внаслідок рецидиву раку легень померло 18 пацієнтів (42,9 %). Ще 1 пацієнт помер внаслідок інших причин. Регресійний аналіз Кокса продемонстрував, що на БРВ впливають стать, експресія CD8⁺ в пухлинних острівцях та рівень експресії STAT6. Жіноча стать, високий рівень експресії CD8⁺ в пухлинних острівцях та низька експресія STAT6 пов'язані із кращою БРВ (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Багатофакторний аналіз впливу імунних клітин пухлинного мікрооточення на БРВ хворих на НДКРЛ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<60 проти ≥60)	1,19	0,66–2,12	0,553
Стать (жінки проти чоловіків)	3,21	1,05–9,80	0,040
Стадія (ІА–ІІА проти ІІВ–ІІІВ)	1,55	0,73–3,27	0,245
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинної карциноми)	1,32	0,62–2,81	0,470
CD163+ в пухлинних кластерах (низький проти високого)	0,78	0,40–1,54	0,487
CD163+ в стромі (низький проти високого)	0,59	0,28–1,24	0,169
CD8+ в пухлинних кластерах (високий проти низького)	0,33	0,13–0,86	0,024
CD8+ в стромі (високий проти низького)	1,27	0,66–2,42	0,462
FOXP3+ (низький проти високого)	1,31	0,65–2,62	0,444
STAT6 (низький проти високого)	0,32	0,14–0,72	0,006

Незалежними предикторами ЗВ визначено стать, експресію CD163+ в стромі, кількість CD8+ в пухлинних кластерах та рівень експресії STAT6. Жінки та пацієнти з високою експресією CD8+ в пухлинних кластерах, низькою чисельністю CD163+ в стромі, та низькою експресією STAT6 мали кращу ЗВ (табл. 5.15).

Таблиця 5.15 – Багатофакторний аналіз впливу імунних клітин пухлинного мікрооточення на ЗВ хворих на НДКРЛ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<60 проти ≥60)	1,27	0,71–2,27	0,413
Стать (жінки проти чоловіків)	10,12	2,45–41,74	0,001
Стадія (ІА–ІІА проти ІІВ–ІІІВ)	1,47	0,68–3,18	0,318
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинної карциноми)	1,18	0,58–2,41	0,642
CD163+ в пухлинних кластерах (низький проти високого)	0,96	0,47–1,95	0,927
CD163+ в стромі (низький проти високого)	0,49	0,23–1,02	0,049
CD8+ в кластерах (високий проти низького)	0,35	0,13–0,90	0,031
CD8+ в стромі (високий проти низького)	1,43	0,72–2,84	0,298
FOXP3+ (низький проти високого)	0,97	0,49–1,92	0,941
STAT6 (низький проти високого)	0,29	0,12–0,65	0,003

Отже, високу експресію STAT6 має 50 % хворих на НДКРЛ. У плоскоклітинних карциномах гіперекспресія STAT6 зустрічається достовірно частіше, ніж в аденокарциномах. Високий STAT6 є предиктором низької БРВ та ЗВ у хворих на НДКРЛ.

5.5. STAT6 як біомаркер резистентності до трастузумабу

Ми виявили експресію STAT6 у 71/78 (91,0 %) пацієнтів, включаючи 33/78 (42,3 %) пацієнтів з низькою та 38 (48,7 %) пацієнтів з високою експресією STAT6, хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Негативна експресія STAT6 встановлена у 7 (9,0 %) пацієнтів (рис. 5.16).

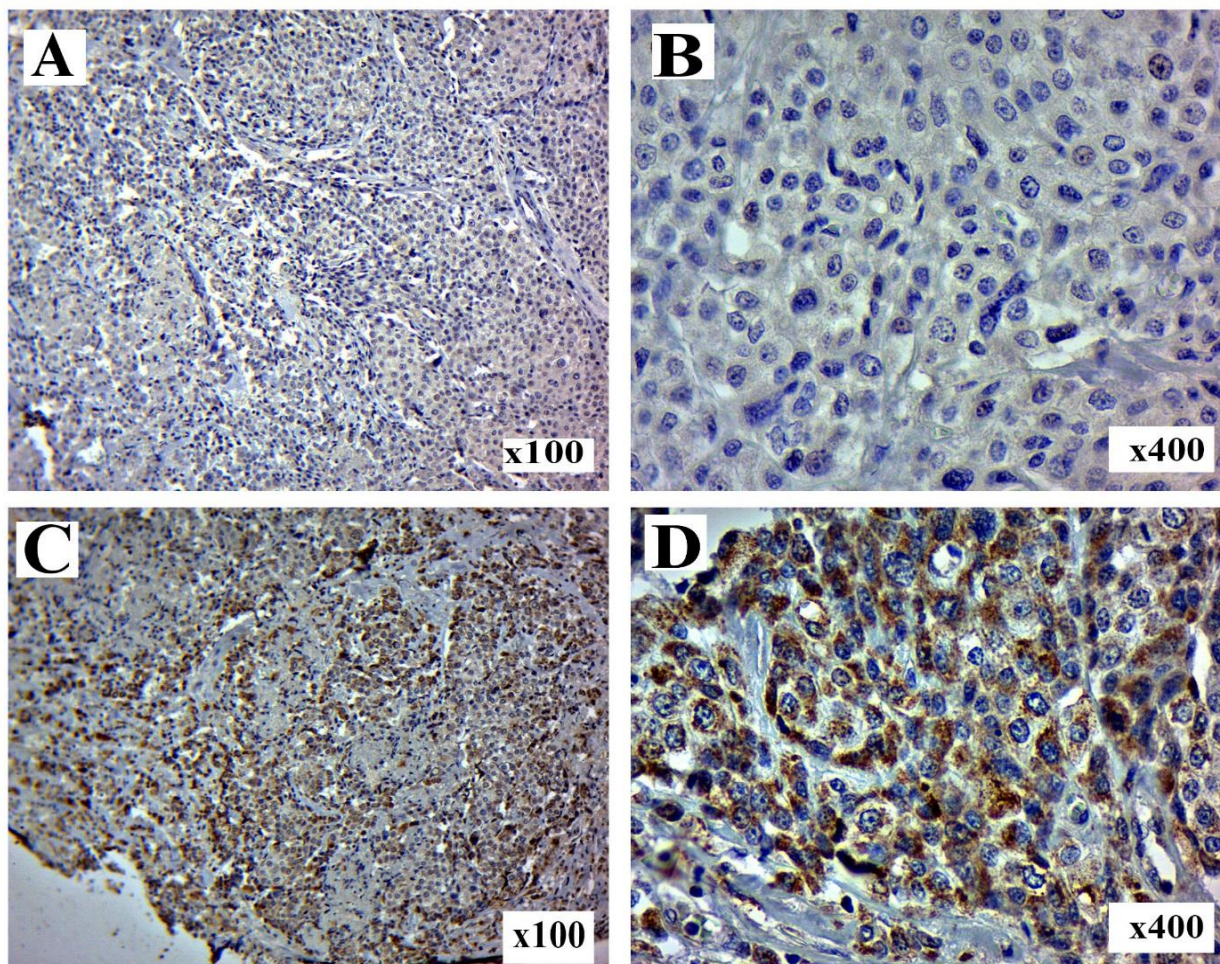


Рисунок 5.16 – ІГХ тканини РГЗ з антитілами проти STAT6. Дофарбування ядер гематоксиліном Майєра. Верхній ряд – негативна експресія STAT6, нижній ряд – гіперекспресія STAT6. Збільшення мікрофото вказане у правому нижньому куту панелі

Для проведення дослідження ми розподілили пацієнтів на 3 групи: з негативним STAT6, низькою експресією STAT6 та високою експресією STAT6. Більшість пацієнтів з низькою експресією STAT6 були без регіонарних метастазів ($\chi^2=8,0451$; $p=0,018$) та мали високодиференційовані пухлини ($\chi^2=5,9757$; $p=0,048$). Серед пацієнтів з негативною експресією STAT6 у абсолютної більшості була зареєстрована прогресія захворювання ($\chi^2=53,3959$; $p=0,0001$; табл. 5.16).

Таблиця 5.16 – Клініко-патологічні характеристики пацієнтів та їх зв'язок з експресією STAT6

Клініко-патологічні характеристики	Загалом, n=78	STAT6 negative, n=7	STAT6 low expression, n=33	STAT6 high expression, n=38	χ^2 (p)
1	2	3	4	5	6
Категорія Т, n (%)					
1–2	39 (50,0)	2 (28,6)	17 (51,5)	20 (52,6)	1,4213
3–4	39 (50,0)	5 (71,4)	16 (48,5)	18 (47,4)	(0,491)
Категорія N, n (%)					
0	40 (51,3)	3 (42,9)	23 (69,7)	14 (36,8)	8,0451
1–3	38 (48,7)	4 (57,1)	10 (30,3)	24 (63,2)	(0,018)
Ступінь диференціації пухлини, n (%)					
високо- та помірно диференційовані	54 (69,2)	2 (28,6)	25 (75,8)	27 (71,1)	5,9757
низькодиференційовані	24 (30,8)	5 (71,4)	8 (24,2)	11 (28,9)	(0,048)
Менопаузальний статус, n (%)					
пременопауза	24 (30,8)	3 (42,9)	10 (30,3)	11 (28,9)	0,5427
постменопауза	54 (69,2)	4 (57,1)	23 (69,7)	27 (71,1)	(0,762)
Кількість метастазів, n (%)					
<3	66 (84,6)	6 (85,7)	25 (75,8)	35 (92,1)	3,6330
≥3	12 (15,4)	1 (14,3)	8 (24,2)	3 (7,9)	(0,163)
Експресія Ki67, n (%)					
≤10 %	11 (14,1)	0 (0,0)	6 (18,2)	5 (13,2)	1,6306
>10 %	67 (85,9)	7 (100,0)	27 (81,8)	33 (86,8)	(0,443)

Продовження таблиці 5.16

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
ER, n (%)					
позитивні	42 (53,8)	3 (42,9)	10 (30,3)	19 (50,0)	2,8428
негативні	36 (46,2)	4 (57,1)	23 (69,7)	19 (50,0)	(0,241)
PR, n (%)					
позитивні	33 (42,3)	6 (85,7)	16 (48,5)	23 (60,5)	3,5232
негативні	44 (57,7)	1 (14,3)	17 (51,5)	15 (39,5)	(0,172)
Відповідь на лікування:					
повна відповідь	3 (3,8)	0 (0,0)	3 (9,1)	0 (0,0)	53,3959 (0,0001)
часткова відповідь	45 (57,7)	0 (0,0)	22 (66,7)	23 (60,5)	
стабілізація	22 (28,2)	1 (14,3)	7 (21,2)	14 (36,8)	
прогресія	8 (10,3)	6 (85,7)	1 (3,0)	1 (2,7)	

Вплив експресії STAT6 на ВБП. Середня тривалість періоду спостереження для досліджуваної когорти склала $(35,0 \pm 2,98)$ міс. (інтервал від 5 до 131 міс.). Прогресування захворювання зареєстровано у 72/78 (92,3 %) пацієнтів, включаючи 7/7 (100,0 %) пацієнтів з негативним STAT6, 28/33 (84,8 %) пацієнтів з низьким STAT6 та 37/38 (97,4 %) пацієнтів з високим STAT6. Медіани ВБП склали 4,2, 14,1 та 13,9 міс. для пацієнтів з негативним, низьким та високим STAT6 відповідно (Log-rank $p=0,0001$; рис. 5.17).

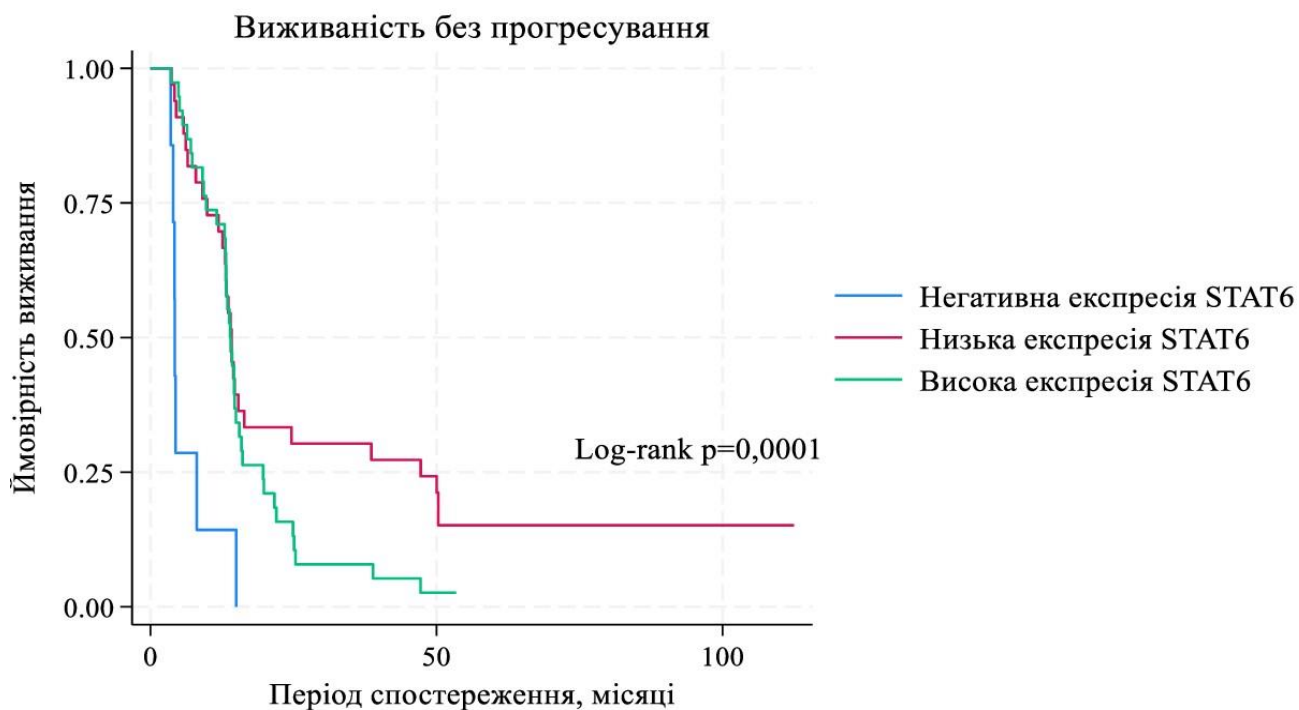


Рисунок 5.17 – Криві виживаності Каплана-Майєра, що демонструють ВПП пацієнтів з негативною, низькою та високою експресією STAT6

Вплив експресії STAT6 на ЗВ. Смерть внаслідок прогресії РГЗ зареєстровано у 69/78 (88,5 %) пацієнтів, включаючи 7/7 (100,0 %) пацієнтів з негативним STAT6, 25/33 (75,8 %) пацієнтів з низьким STAT6 та 37/38 (97,4 %) пацієнтів з високим STAT6. Медіани ЗВ склали 17,8, 31,4 та 25,3 міс. для пацієнтів з негативним, низьким та високим STAT6 відповідно (Log-rank $p=0,0002$; рис. 5.18).

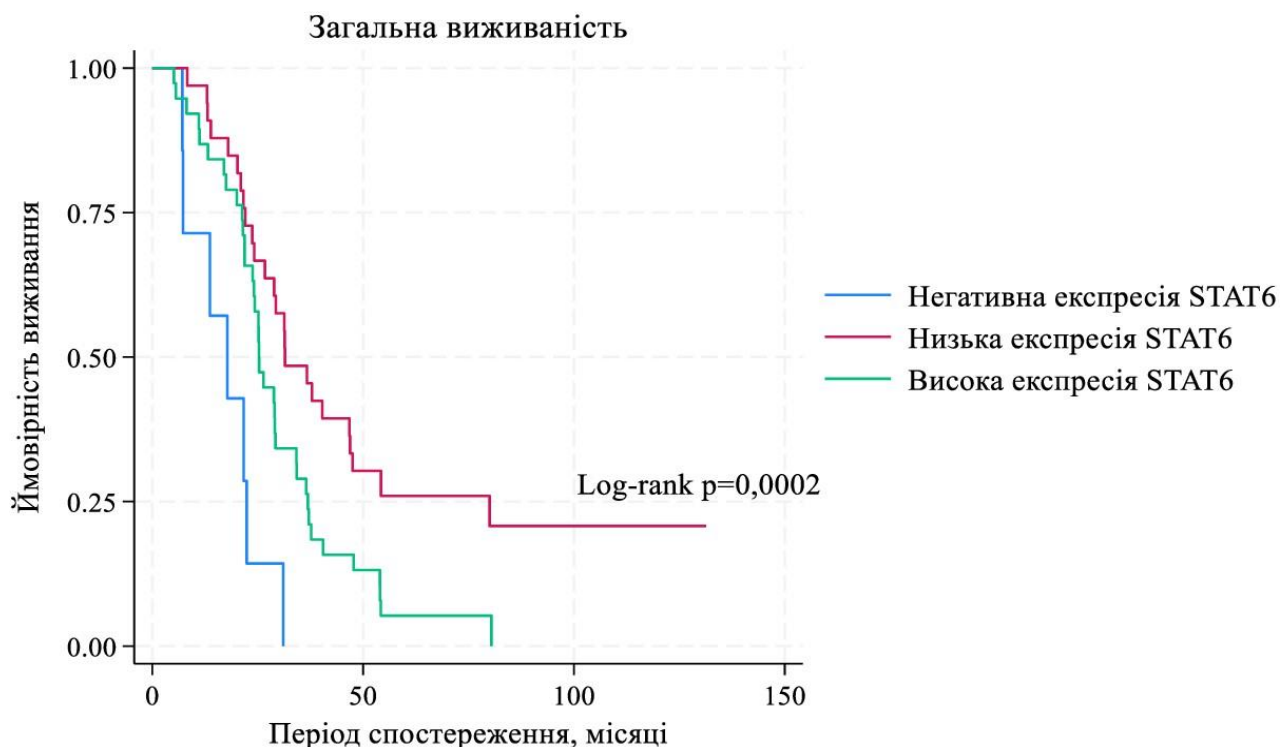


Рисунок 5.18 – Криві виживаності Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з негативною, низькою та високою експресією STAT6

Визначення незалежних предикторів виживаності. Незалежними предикторами виживаності без прогресування та загальної виживаності у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ є категорія N та експресія рецепторів естрогена. Пацієнти без метастазів у регіонарних ЛВ та ті, що мають естроген-позитивні пухлини, мають кращу ВБП та ЗВ. Водночас, регресійний аналіз не визначив експресію STAT6 незалежним предиктором виживаності пацієнтів (табл. 5.17).

Таким чином, серед хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, негативну експресію STAT6 мають 9,0 % пацієнтів. Негативна експресія STAT6 асоційована із резистентністю до трастузумабу та гіршою ВБП та ЗВ. STAT6 не є незалежним предиктором виживаності.

Таблиця 5.17 – Визначення незалежних предикторів виживаності з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса

Клініко-патологічні характеристики	ВБП			ЗВ		
	коефі- цієнт ризиків	95 % ДІ	p	коефі- цієнт ризиків	95 % ДІ	p
Категорія Т (T1–2 проти T3–4)	1,40	0,82–2,39	0,216	1,16	0,67–2,01	0,583
Категорія N (N0 проти N1–3)	0,57	0,33–0,97	0,041	0,49	0,29–0,86	0,013
Ступінь диференціації пухлини (високо- та помірно проти низькодиференційованих)	1,07	0,59–1,84	0,812	1,26	0,68–2,34	0,450
Менопаузальний статус (пременопауза проти постменопаузи)	0,65	0,38–1,11	0,118	0,52	0,30–0,93	0,067
Кількість метастазів (<3 проти ≥3)	0,68	0,32–1,43	0,314	1,07	0,48–2,38	0,849
Рівень експресії Ki67 (≤10 % проти >10 %)	1,63	0,78–3,37	0,188	2,01	0,93–4,35	0,075
Рецептори естрогена (позитивні проти негативні)	0,40	0,22–0,72	0,002	0,38	0,22–0,66	0,001
Рецептори прогестерону (позитивні проти негативні)	0,80	0,46–1,38	0,428	0,85	0,51–1,43	0,651
Експресія STAT6 (негативна проти низька проти висока експресія)	0,82	0,50–1,34	0,447	1,10	0,66–1,83	0,714

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [8, 12, 567, 570, 571, 577, 579, 580]:

– Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4): 504–517. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517>.

– Москаленко Ю, Винниченко О, Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 14 листопада 2024 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2024: 71.

– Винниченко О. Роль мутантного p53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медицина наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 53–54.

– Vynnychenko O, Moskalenko Yu, Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025; 13(1): 245–256. doi.org/10.21272/eumj.2025.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Denysenko AP, Moskalenko RA. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Art of Medicine. 2024; 32(4): 12–19. doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12.

– Vynnychenko O, Moskalenko Y, Yazykov O, Tymchenko I, Seleznev O, Sulaieva O, Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024; 15(4): 868–874 doi: 10.15421/0224125.

- Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2025; 33(1): 30–41. doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.29-40.
- Vynnychenko O, Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. 7th International Mediterranean Scientific Research Congress. 2025 January 9–11, Valencia. University of Valencia, 2025: 64.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИН ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОМАРКЕРІВ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ

6.1. Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на НДКРЛ

У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з радикально пролікованим НДКРЛ. ІГХ дослідження тканини НДКРЛ з антитілами проти CD68+ показало інтенсивну позитивну цитоплазматичну реакцію у макрофагах пухлинного мікрооточення. Макрофаги переважно локалізувалися у стромі навколо пухлинної тканини, частина клітин проникала між солідними пластами плоского пухлинного епітелію (рис. 6.1, 1 колонка, верхній ряд). У тканині аденокарциноми CD68-позитивні клітини локалізувалися між атиповими пухлинними залозами у фіброзній стромі. Окремі клітини та групи макрофагів ми виявили серед пухлинної паренхіми – скупчень атипових залозистих клітин (рис. 6.1, 2 колонка, верхній ряд).

Для встановлення присутності макрофагів M2-фенотипу в тканині НДКРЛ ми виконали ІГХ дослідження з антитілами проти CD163+ та виявили велику кількість CD163-позитивних клітин у складі пухлинного мікрооточення стромі плоскоклітинного раку легені (рис. 6.1, 1 колонка, нижній ряд). CD163-позитивні клітини з інтенсивно забарвленою цитоплазмою та частково мембраною були розміщені між залозистими комплексами аденокарциноми (рис. 6.1, 2 колонка, нижній ряд).

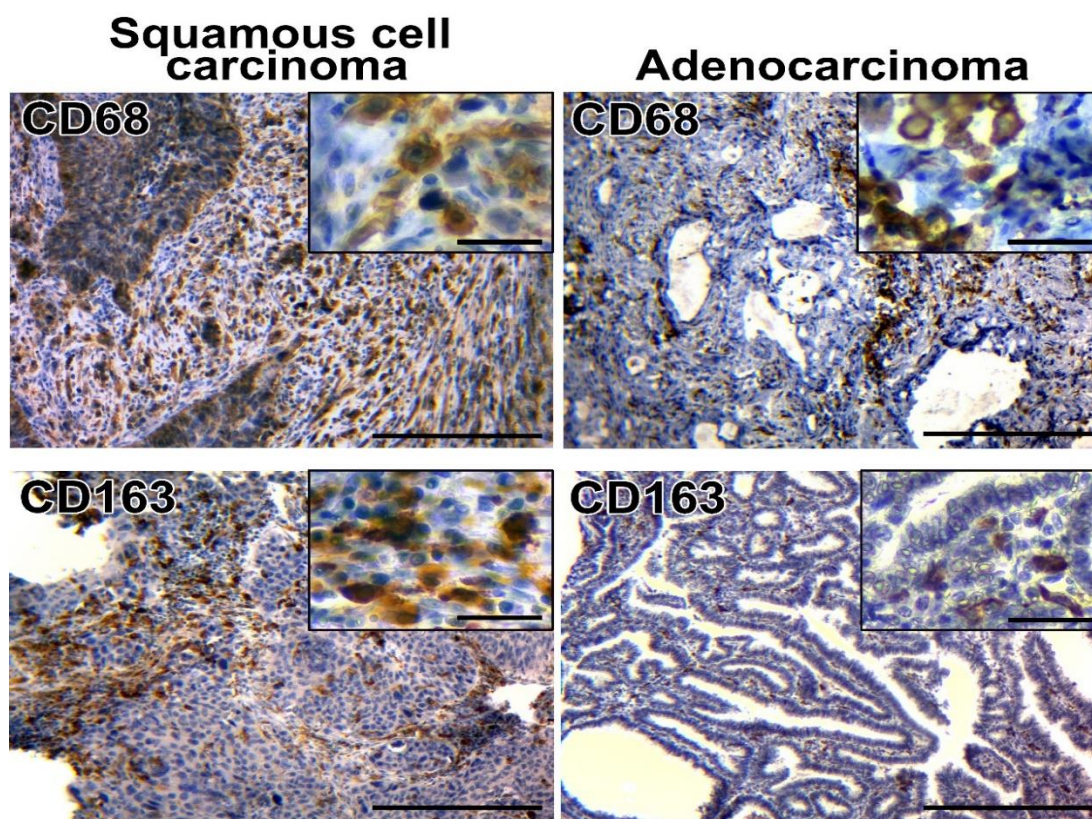


Рисунок 6.1 – ІГХ тканини НДКРЛ (плоскоклітинний рак і аденокарцинома) з антитілами проти CD68+ та CD163+. Дофарбування ядер гематоксиліном Майєра. Збільшення вказано у правому нижньому куті кожного зображення у вигляді маркера, який відповідає 200 мкм у мікрофото та 50 мкм – у вставках

Відповідно до рівнів експресії асоційованих з пухлиною макрофагів в пухлинних острівцях та стромі, а також загального рівня макрофагів M1 та M2 усі пацієнти були розподілені на групи з високою та низькою експресією.

Зв'язок між макрофагами M1 і M2 та клініко-патологічними характеристиками пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Макрофаги M1 і M2 були локалізовані в стромі та пухлинних острівцях. Проте, переважна їх кількість накопичувалася в стромі ($p=0,001$). Співвідношення прозапальних та протизапальних макрофагів у пухлинних острівцях та стромі статистично достовірно відрізнялося. Так, у стромі переважали макрофаги M2 ($p=0,001$), у пухлинних острівцях – макрофаги M1 ($p=0,001$). У чоловіків загальна кількість макрофагів M1 була вищою порівняно з жінками ($p=0,0082$; табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Зв'язок між загальною кількістю макрофагів M1, M2 та клініко-патологічними характеристиками

Базові клініко-патологічні характеристики	Макрофаги M1	Значення p	Макрофаги M2	Значення p
Вік: < 60 ≥ 60	25 (4–73) 32 (7–76)	0,2032	40 (16–63) 36 (18–57)	0,4064
Стать: жінки чоловіки	16 (4–47) 31 (9–76)	0,0082	38 (23–48) 38 (16–63)	0,9397
Стадія захворювання: IA–IIA IIB–IIIB	24 (7–54) 31 (4–76)	0,3182	37 (16–63) 39 (18–57)	0,5791
Категорія T: T1a–2a T2b–4	35 (10–73) 23 (4–76)	0,0486	42 (16–63) 35 (18–56)	0,0761
Категорія N: N0 N1–3	29 (4–76) 28 (5–58)	0,2035	40 (16–63) 34 (19–53)	0,1073
Гістологічний варіант пухлини: аденокарцинома плоскоклітинний рак	27 (4–58) 30 (9–76)	0,6231	34 (16–56) 42 (23–63)	0,0343
Ступінь диференціації G: високо- та помірно диференційовані низькодиференційовані	29 (4–76) 28 (5–58)	0,6879	40 (16–63) 34 (19–53)	0,1487
Статус щодо паління: не палили ніколи теперішні або колишні курці	20 (5–47) 30 (4–76)	0,0586	39 (23–56) 38 (16–63)	0,8040
Статус ECOG: 0 1	17 (13–25) 29 (4–76)	0,2823	48 (36–63) 37 (16–57)	0,1672

Цікаво, що інфільтрація прозапальними макрофагами у чоловіків значно переважала як у пухлинних острівцях ($p=0,0192$), так і в стромі ($p=0,0226$; табл. 6.2). Крім того, у пацієнтів з категоріями T1a–2a загальна кількість макрофагів M1 була вищою порівняно з пацієнтами з категоріями T2b–4 ($p=0,0486$; табл. 6.1). Аналогічна тенденція спостерігалася у пухлинній стромі ($p=0,0205$; табл. 6.2). Загальна кількість макрофагів M1 у курців та тих, що не палять, не відрізнялися ($p=0,0586$; табл. 6.1). Проте, у поточних та колишніх курців було зареєстровано достовірно вищу кількість макрофагів M1 у пухлинних острівцях ($p=0,0485$; табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками та макрофагами M1 в пухлинних острівцях та стромі

Базові клініко-патологічні характеристики	Макрофаги M1			
	пухлинні острівці	значення p	строма	значення p
1	2	3	4	5
Вік, років:				
< 60	17 (3–49)	0,4342	10 (2–28)	0,1035
≥ 60	19 (4–50)		14 (3–29)	
Стать:				
жінки	10 (3–22)	0,0192	7 (2–25)	0,0226
чоловіки	20 (6–50)		12 (2–29)	
Стадія захворювання:				
IA–IIA	15 (4–39)	0,1306	11 (2–27)	0,5364
IIb–IIIB	20 (3–50)		12 (2–29)	
Категорія T:				
T1a–2a	22 (6–49)	0,0973	15 (3–29)	0,0205
T2b–4	15 (3–50)		9 (2–26)	

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5
Категорія N:				
N0	16 (3–50)	0,1060	10 (2–27)	0,0977
N1–3	21 (6–49)		13 (3–29)	
Гістологічний варіант пухлини:				
аденокарцинома	17 (3–39)	0,6681	11 (2–29)	0,6048
плоскоклітинний рак	19 (6–50)		12 (2–28)	
Ступінь диференціації G:				
високо- та помірно диференційовані	19 (4–50)	0,9071	12 (2–28)	0,9173
низько диференційовані	17 (3–34)		11 (2–29)	
Статус щодо паління:				
не палили ніколи	12 (3–26)	0,0485	8 (2–25)	0,0774
теперішні або колишні курці	20 (6–50)		12 (2–29)	
Статус ECOG:				
0	11 (8–15)	0,2307	7 (4–11)	0,2815
1	19 (3–50)		12 (2–29)	

У плоскоклітинних карциномах загальне число макрофагів M2 було вищим порівняно з аденокарциномами ($p=0,0343$; табл. 6.1). Крім того, макрофаги M2 накопичувалися переважно в пухлинній стромі ($p=0,0006$; табл. 6.3). Не виявлено зв'язку між загальним числом макрофагів M1 та M2, інфільтрацією пухлинних островців і стромы та іншими клініко-патологічними характеристиками пацієнтів, зокрема віком, стадією захворювання, категорією N, ступенем диференціації пухлини та ECOG.

Таблиця 6.3 – Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками та макрофагами M2 в пухлинних острівцях та стромі

Базові клініко-патологічні характеристики	Макрофаги M2			
	Пухлинні острівці	Значення p	Строма	Значення p
Вік: < 60 ≥ 60	13 (6–26) 12 (6–31)	0,5186	25 (9–50) 23 (10–39)	0,5578
Стать: жінки чоловіки	13 (8–26) 13 (6–31)	0,5196	23 (12–33) 24 (9–50)	0,6705
Стадія захворювання: IA–IIA IIB–IIIB	12 (6–23) 13 (6–31)	0,8328	24 (9–50) 24 (10–39)	0,8319
Категорія T: T1a–2a T2b–4	15 (7–31) 11 (6–26)	0,0639	26 (9–50) 22 (10–37)	0,2652
Категорія N: N0 N1–3	12 (6–26) 14 (6–31)	0,4588	23 (9–50) 25 (11–39)	0,4274
Гістологічний варіант пухлини: аденокарцинома плоскоклітинний рак	12 (6–31) 14 (6–24)	0,1924	20 (9–36) 28 (11–50)	0,0060
Ступінь диференціації: високо- та помірно диференційовані низько диференційовані	13 (7–26) 12 (6–31)	0,2115	26 (9–50) 21 (11–37)	0,1386
Статус паління: не палили ніколи теперішні або колишні курці	13 (8–26) 13 (6–31)	0,5732	25 (12–33) 24 (9–50)	0,7700
Статус ECOG: 0 1	16 (11–19) 12 (6–31)	0,2388	34 (25–50) 23 (9–39)	0,0510

Зв'язок між інфільтрацією макрофагами M1 та M2 та виживаністю пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Середня тривалість періоду спостереження була $(57,9 \pm 4,2)$ міс. На момент аналізу даних рецидив захворювання було зареєстровано у 19 пацієнтів. Дев'ятнадцять пацієнтів досліджуваної когорти померло. Смерть у зв'язку з прогресією раку легень зареєстрована у 18 пацієнтів, 1 помер внаслідок інших причин. Багатофакторний аналіз показав, що категорія Т, категорія N, диференціювання пухлини та макрофаги M1 в острівцях пухлини впливають на БРВ. Пацієнти з категоріями T1a–2a, відсутністю регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах, добре та помірно диференційованими пухлинами та високою інфільтрацією макрофагами M1 в острівцях пухлини показали значно кращу БРВ порівняно з пацієнтами з категоріями T2b–4, низько- та недиференційованими пухлинами та низьким рівнем інфільтрації макрофагами M1 пухлинних острівців (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Багатофакторна модель пропорційних ризиків Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик на БРВ

Клініко-патологічні характеристики	Функція ризику	95 % ДІ	Значення p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Вік (<60 проти ≥ 60)	0,90	0,70–5,16	0,203
Стать (жінки проти чоловіків)	0,92	0,07–11,72	0,955
Стадія (IA–IIA проти IIB–IIIB)	0,49	2,46–356,14	0,330
Категорія Т (T1a–2a проти T2b–4)	6,79	1,49–30,98	0,013
Категорія N (N0 проти N1–3)	6,14	1,90–19,84	0,002
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинного проти інших)	2,78	0,70–10,99	0,143
Ступінь диференціації (високо- та помірно проти низькодиференційованих)	3,87	1,33–11,24	0,013
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	2,98	0,32–27,34	0,333

Продовження таблиці 6.4

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Статус ECOG (0 проти 1)	0,83	0,06–11,62	0,984
Об'єм оперативного втручання (лобектомія або білобектомія проти пульмонектомії)	1,41	0,47–4,21	0,532
Ад'ювантна хіміотерапія (так проти ні)	2,85	0,37–26,35	0,168
Ад'ювантна променева терапія (так проти ні)	1,72	0,25–16,11	0,430
Загальний рівень макрофагів M1 (високий проти низького)	0,33	0,04–2,65	0,302
Рівень макрофагів M1 в пухлинних острівцях (високий проти низького)	1,01	0,24–4,24	0,002
Рівень макрофагів M1 в стромі (високий проти низького)	1,91	0,22–16,07	0,550
Загальний рівень макрофагів M2 (низький проти високого)	5,14	1,17–22,61	0,030
Рівень макрофагів M2 в пухлинних острівцях (низький проти високого)	0,70	0,20–2,41	0,579
Рівень макрофагів M2 в стромі (низький проти високого)	0,28	0,07–1,14	0,077

На ЗВ впливали категорія T, категорія N, ступінь диференціації пухлини, загальний рівень макрофагів M2 та їх рівень в пухлинній стромі. Пацієнти з категоріями T1a–2a, без метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, високо- та помірно диференційованими пухлинами, загальним низьким рівнем макрофагів M2 та їх низькою інфільтрацією стромі мають кращу ЗВ порівняно з пацієнтами зі стадіями IIb–IIIb, категоріями T2b–4, метастазами в регіонарні лімфатичні вузли, низько- та недиференційованими пухлинами та високим загальним рівнем макрофагів M2 та інфільтрації ними стромі (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Багатофакторна модель пропорційних ризиків Кокса для оцінювання впливу клініко-патологічних характеристик на ЗВ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення Р
Вік (<60 проти ≥60)	2,22	0,81–6,06	0,116
Стать (жінки проти чоловіків)	0,86	0,04–17,40	0,926
Стадія (ІА–ІІА проти ІІВ–ІІІВ)	0,68	0,18–2,58	0,577
Категорія Т (Т1а–2а проти Т2b–4)	8,85	0,01–0,62	0,006
Категорія N (N0 проти N1-3)	3,63	1,09–12,13	0,036
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинного проти інших)	2,75	0,66–11,36	0,160
Ступінь диференціації (високо- та помірно проти низькодиференційованих)	3,39	1,10–10,39	0,032
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	7,51	0,47–188,44	0,152
Статус ECOG (0 проти 1)	0,41	0,03–5,39	0,502
Об'єм оперативного втручання (лобектомія або білобектомія проти пульмонекомії)	1,47	0,51–4,21	0,472
Ад'ювантна хіміотерапія (так проти ні)	1,12	0,58–4,13	0,562
Ад'ювантна променева терапія (так проти ні)	0,65	0,22–3,89	0,386
Загальний рівень макрофагів M1 (високий проти низького)	0,27	0,04–1,74	0,170
Рівень макрофагів M1 в пухлинних острівцях (високий проти низького)	0,87	0,20–3,66	0,857
Рівень макрофагів M1 в стромі (високий проти низького)	2,09	0,29–15,06	0,463
Загальний рівень макрофагів M2 (низький проти високого)	5,56	1,08–28,57	0,040
Рівень макрофагів M2 в пухлинних острівцях (низький проти високого)	0,83	0,22–3,11	0,784
Рівень макрофагів M2 в стромі (низький проти високого)	0,22	0,05–0,86	0,030

Отже, чоловіки порівняно з жінками мають більшу кількість макрофагів М1 у пухлинних острівцях та стромі. Паління асоційоване з більшою кількістю макрофагів М1 в острівцях. У плоскоклітинних карциномах порівняно з аденокарциномами більша загальна кількість макрофагів М2, особливо в пухлинній стромі. Висока інфільтрація макрофагами М1 пухлинних острівців пов'язана з кращою БРВ. Низька загальна кількість макрофагів М2 та їх низька експресія у стромі асоційовані з кращою ЗВ у радикально пролікованих пацієнтів з НДКРЛ.

6.2. Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на РГЗ

При імуногістохімічному дослідженні тканини РГЗ щодо оцінки присутності макрофагів фенотипу М1 серед пухлинного мікрооточення ми виявили широкий діапазон присутності цих клітин – від невеликої кількості до значної інфільтрації (рис. 6.2 а, б). Макрофаги характеризувалися інтенсивною позитивною цитоплазматичною реакцією проти антитіл до CD68+ і яскраво виявлялися серед пухлинного мікрооточення. Основне місце локалізації для макрофагів М1 – це строма пухлинної тканини. Деякі макрофаги виявлялися у паренхімі пухлини серед атипових залозистих комплексів і клітин.

Для оцінки рівня інфільтрації тканини РГЗ макрофагами М2-фенотипу нами було проведено імуногістохімічне дослідження з антитілами проти CD163+. Кількість CD163-позитивних клітин у зразках РГЗ коливалася від поодиноких клітин у стромі до високої інфільтрації як стромі, так і паренхіми РГЗ (рис. 6.2с, d). Макрофаги фенотипу М2 мали інтенсивно забарвлену цитоплазму і мембрану, переважно знаходилися у стромі, деяка кількість CD163-позитивних клітин була присутня між залозистими комплексами карциноми.

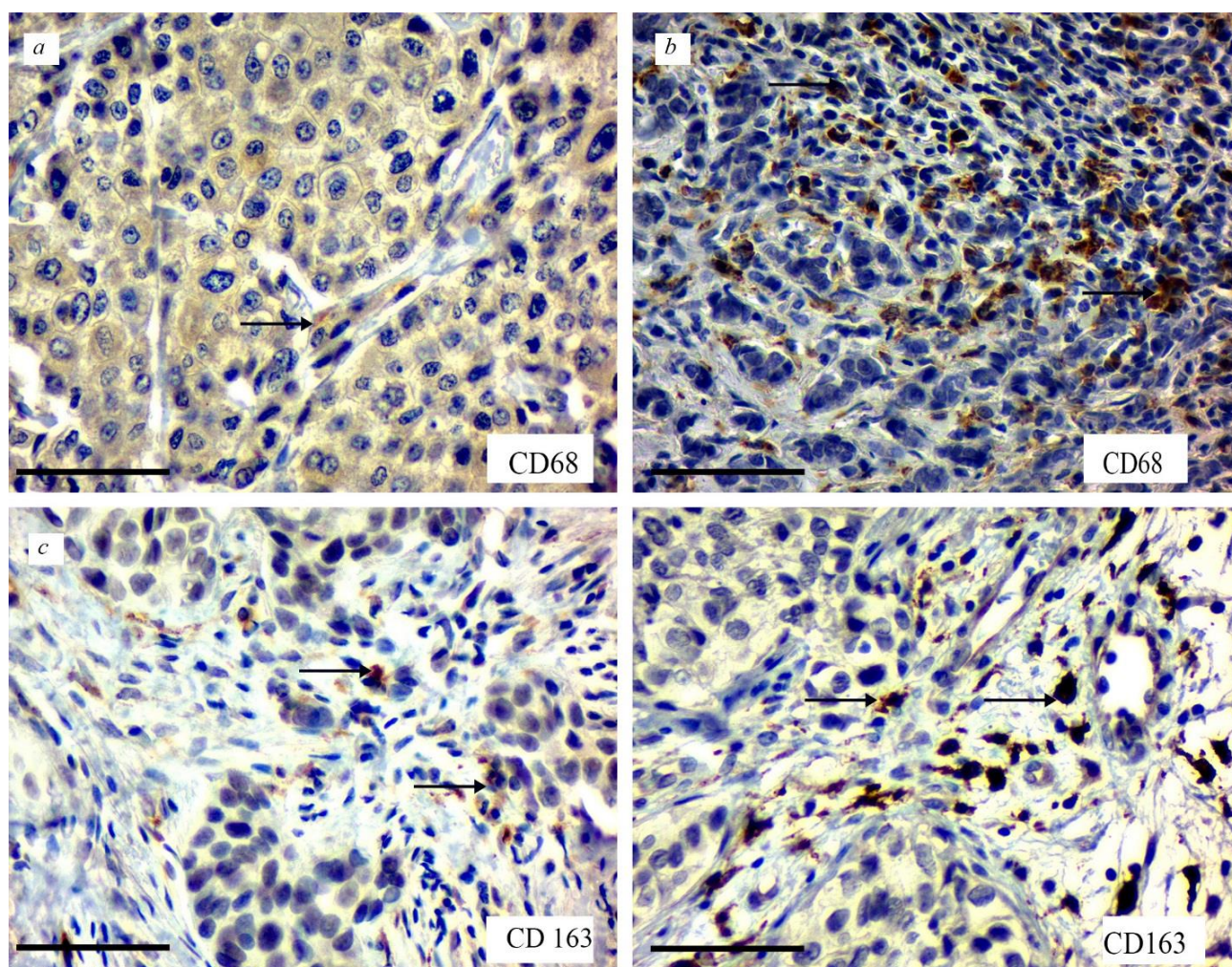


Рисунок 6.2 – ІГХ дослідження тканини РГЗ з антитілами проти CD68+ (а, b) та CD163+ (с, d). Дофарбування ядер гематоксином Майєра. Збільшення вказано у нижньому лівому куті кожного зображення як маркер, що відповідає 200 мкм

Вплив експресії CD68+ на виживаність пацієнтів. Період довготривалого спостереження за пацієнтами починали після початку терапії трастузумабом. Середня тривалість періоду спостереження до реєстрації прогресування захворювання склала $(21,3 \pm 2,79)$ міс. Протягом цього періоду у 72/78 (92,3 %) пацієнтів було зареєстровано прогресування захворювання, включаючи 28/31 (93,3 %) пацієнтів з високою експресією CD68+ та 44/47 (93,6 %) пацієнтів з низькою експресією CD68+. Медіани ВБП становили 14,3 міс. та 13,2 міс. для пацієнтів з високою та низькою експресією CD68+ відповідно (Log-rank $p=0,6168$; рис. 6.3).

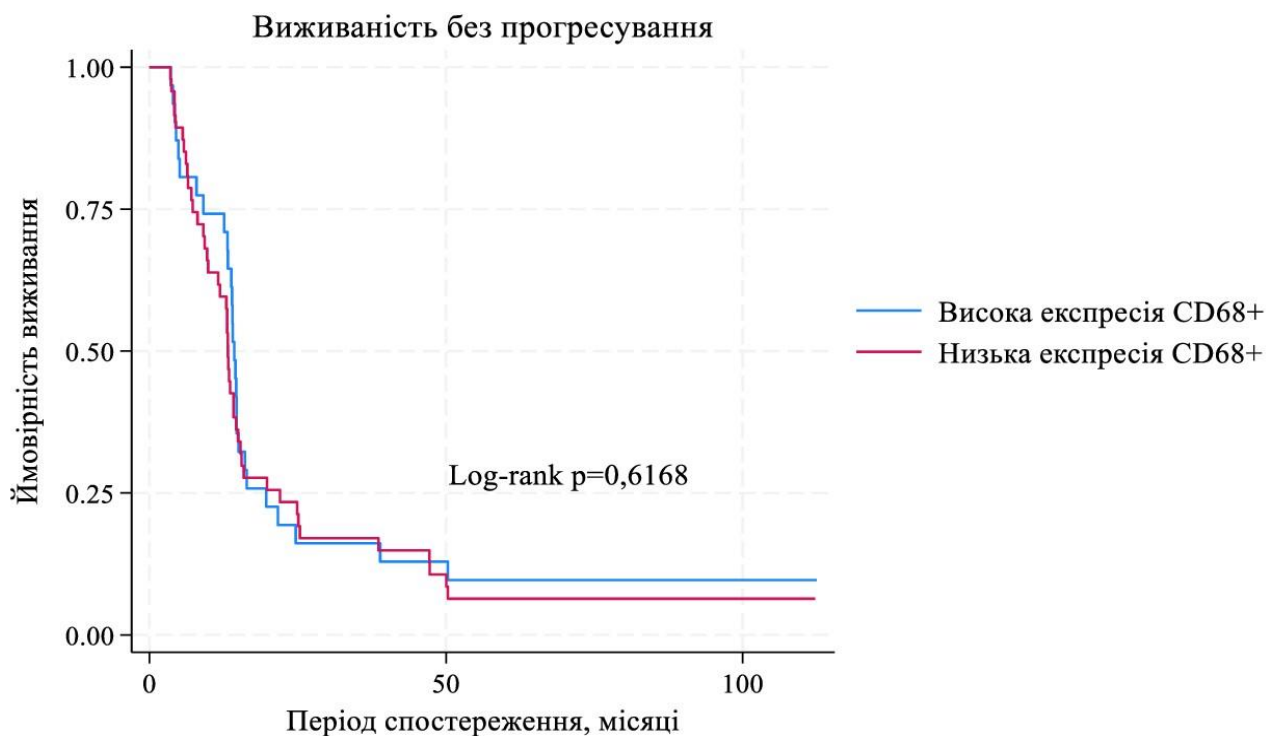


Рисунок 6.3 – Криві Каплана-Майєра, що ілюструють ВБП у пацієнтів з високою та низькою експресією CD68+

Спостереження за пацієнтами до настання смерті тривало у середньому ($35,0 \pm 2,98$) міс. Летальні наслідки РГЗ було зафіксовано у 69/78 (88,5 %) пацієнтів, включаючи 27/31 (87,1 %) пацієнтів з високою експресією CD68+ та 42/47 (89,4 %) пацієнтів з низькою експресією CD68+. Медіани ЗВ становили 24,1 міс. та 29,0 міс. для пацієнтів з високою та низькою експресією CD68+ відповідно (Log-rank $p=0,5788$; рис. 6.4).

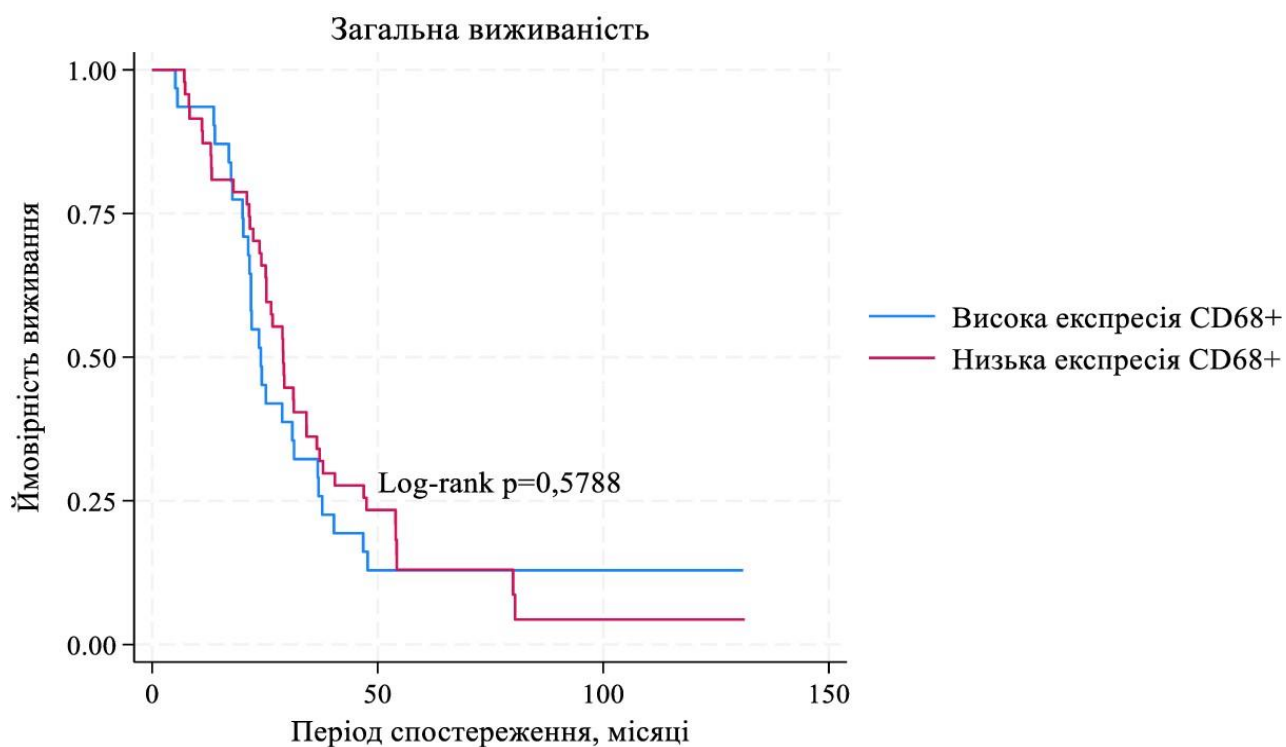


Рисунок 6.4 – Криві Каплана-Майєра, що ілюструють ЗВ у пацієнтів з високою та низькою експресією CD68+

Вплив експресії CD163+ на виживаність пацієнтів. Прогресування захворювання було зареєстровано у 35/40 (87,5 %) пацієнтів з низькою та 37/38 (97,4 %) пацієнтів з високою експресією CD163+. Медіани ВБП склали 14,9 міс. та 12,6 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією CD163+ відповідно (Log-rank $p=0,0003$; рис. 6.5).

Смерть зареєстровано у 32/40 (80,0 %) пацієнтів з низькою та 37/38 (97,4 %) пацієнтів з високою експресією CD163+. Медіани ЗВ склали 36,7 міс. та 22,0 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією CD163+ відповідно (Log-rank $p=0,0001$; рис. 6.6).

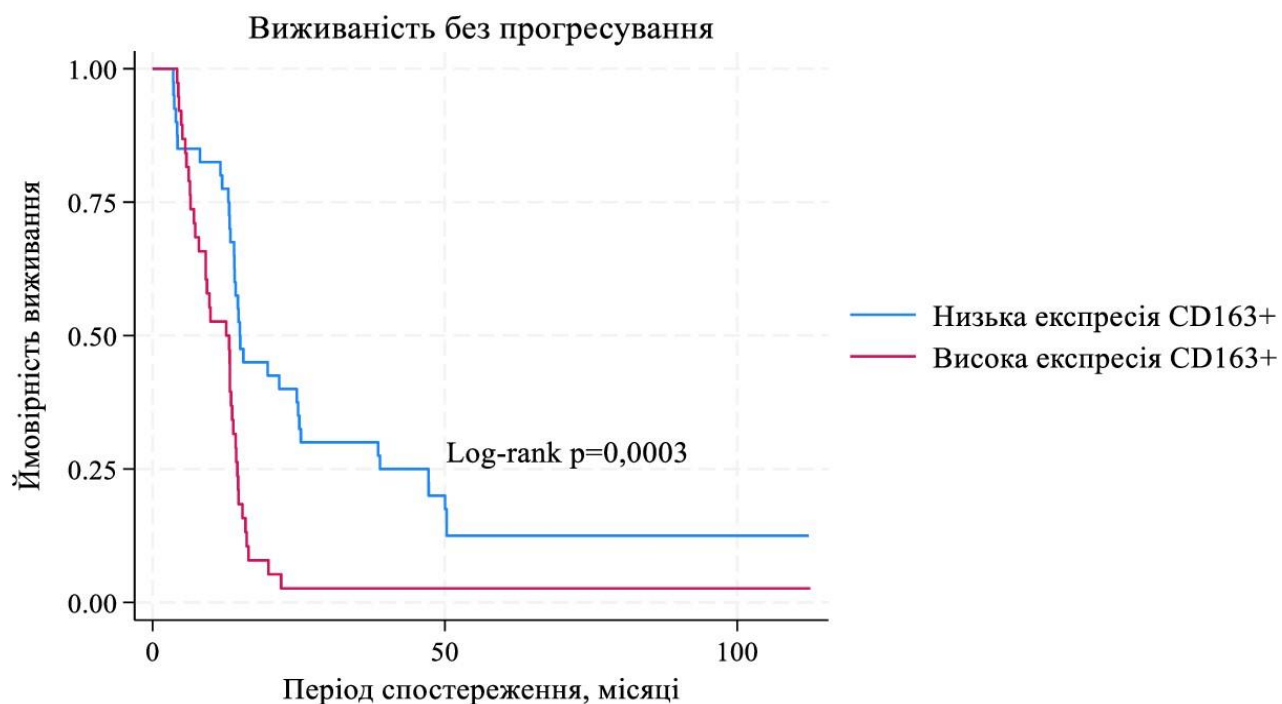


Рисунок 6.5 – Криві Каплана-Майєра, що ілюструють виживаність без прогресування у пацієнтів з низькою та високою експресією CD163+

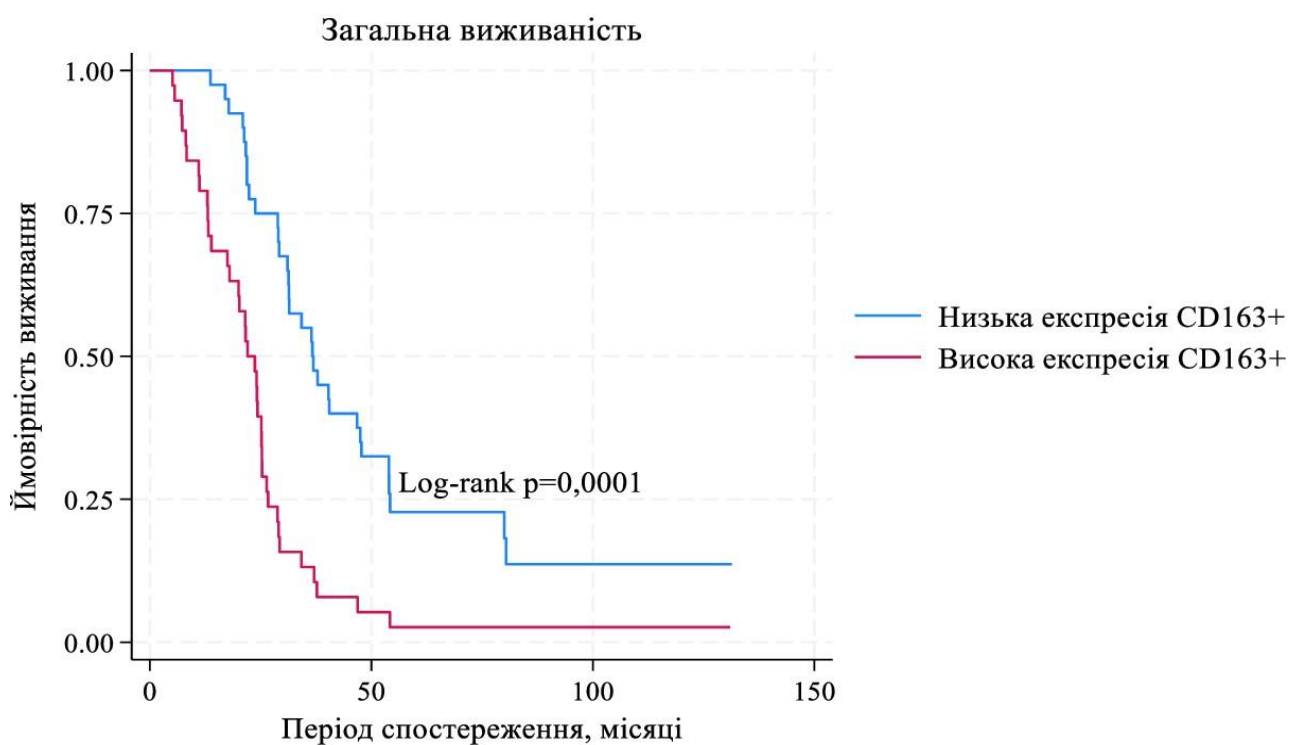


Рисунок 6.6 – Криві Каплана-Майєра, що ілюструють загальну виживаність у пацієнтів з низькою та високою експресією CD163+

Незалежні предиктори виживаності без прогресування та загальної виживаності. У регресійному аналізі Кокса було встановлено, що незалежними предикторами ВБП є гормональна терапія, категорія N та експресія макрофагів M2. Пацієнти з гормон-позитивним HER2-позитивним РГЗ, що отримують гормональну терапію, без метастазів у регіонарних ЛВ та ті, що мають низьку експресію CD163+, мають кращу ВБП. Незалежними предикторами ЗВ визначено схему терапії на основі трастузумабу, гормональну терапію, категорію N та експресію макрофагів M2. Кращу ЗВ мають пацієнти, що отримують комбінацію трастузумабу з хіміотерапією, не мають метастазів у регіонарних ЛВ, з низькою експресією CD163+, а також ті, що для лікування гормон-позитивного HER2-позитивного РГЗ використовують гормональну терапію (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Модель пропорційних ризиків Кокса, що визначає предиктори виживаності без прогресування та загальної виживаності

Клініко-патологічні характеристики	ВБП			ЗВ		
	HR	95 % ДІ	p	HR	95 % ДІ	p
Схема на основі трастузумабу (монотерапія трастузумабом проти хіміотерапія+трастузумаб)	0,63	0,38–1,04	0,072	0,57	0,34–0,95	0,032
Гормональна терапія (присутня проти відсутня)	0,60	0,37–0,99	0,046	0,42	0,25–0,70	0,001
Категорія T (T1–2 проти T3–4)	1,31	0,78–2,21	0,294	0,92	0,54–1,57	0,771
Категорія N (N0 проти N1–3)	0,59	0,36–0,96	0,037	0,52	0,32–0,89	0,016
Експресія макрофагів M1 (CD68+) (висока проти низька)	1,52	0,92–2,52	0,099	1,00	0,60–1,66	0,977
Експресія макрофагів M2 (CD163+) (низька проти висока)	2,22	1,29–3,83	0,004	3,21	1,83–5,63	0,001

Таким чином, висока експресія CD163+ є предиктором низької ВБП та ЗВ у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ. Експресія CD68+ не продемонструвала прогностичного значення. Дане дослідження підтвердило позитивний вплив комбінації трастузумабу з хіміотерапією, а також відсутності метастазування у регіонарні ЛВ на виживаність пацієнтів. Крім того, було встановлено, що гормональна терапія гормон-позитивного HER2-позитивного РГЗ покращує ВБП та ЗВ.

6.3. Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на НДКРЛ

Для проведення дослідження була використана пухлинна тканини 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Тканина плоскоклітинного раку легені представлена шарами атипового плоского епітелію з патологічними мітозами та поліморфізмом клітин. Клітини пухлинних клітин і комплексів оточені фіброзною тканиною з лімфогістіоцитарним запальним перитуморним інфільтратом, іноді утворюючими запальні вали (рис. 6.7, колонка 1, верхній ряд). Аденокарцинома характеризувалася атиповими залозистими структурами, які інфільтрували інтерстиціальну легеневу тканину. Пухлинні клітини залозистої та псевдозалозистої структур мали ознаки клітинної атипії. Деякі пухлини мали папілярний малюнок і містили муцин (рис. 6.7, колонка 2, верхній ряд).

Щоб встановити наявність Treg-лімфоцитів у тканині НДКРЛ, ми провели імуногістохімію з антитілами проти Foxp3+. Ми знайшли деякі Foxp3-позитивні клітини в пухлинному мікрооточенні строми плоскоклітинного раку легенів (рис. 6.7, колонка 1, нижній рядок). Foxp3-позитивні клітини з інтенсивно забарвленими ядрами розташовувалися між залозистими комплексами аденокарциноми (рис. 6.7, колонка 2, нижній ряд).

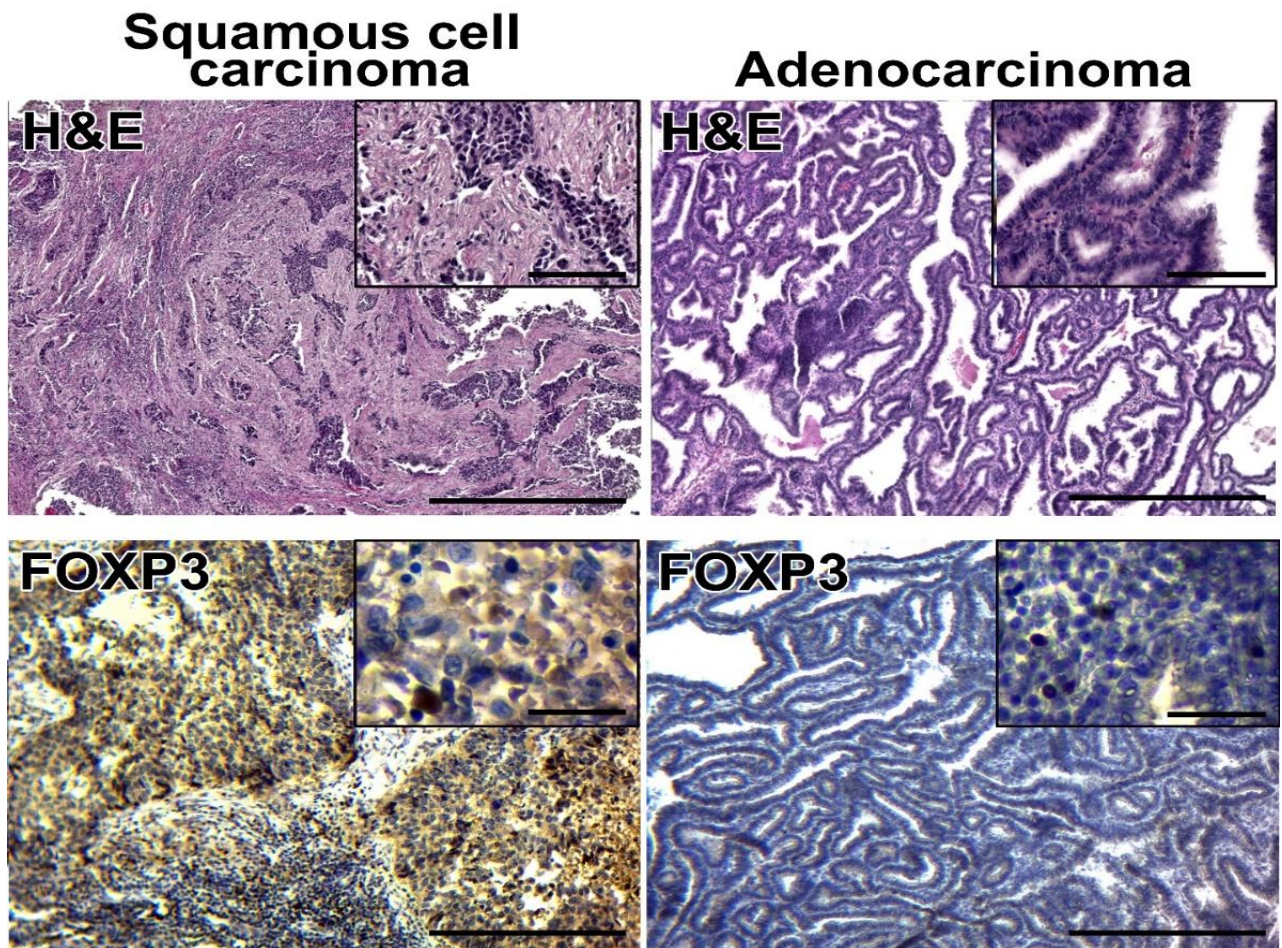


Рисунок 6.7 – Гістологія та імуногістохімія НДКРЛ. Перша колонка – плоскоклітинний рак легені. Друга колонка – аденокарцинома легені. Верхній ряд – фарбування НДКРЛ гематоксиліном та еозином. Нижній ряд – ІГХ тканини НДКРЛ з антитілами проти Foxp3+. Збільшення вказано у нижньому правому куті кожного зображення як маркер, що відповідає 200 мкм на мікрофотографіях і 50 мкм на вставках

Відповідно до експресії Foxp3 пацієнтів розподілили на дві досліджувані групи. Граничне значення для розподілу пацієнтів у групи з низькою або високою експресією Foxp3 визначено як 23 Foxp3-позитивних лімфоцити. Статистично достовірної кореляції між Foxp3 та досліджуваними клініко-патологічними характеристиками не виявлено. Зв'язок між експресією Foxp3 та клініко-патологічними характеристиками пацієнтів підсумовано в табл. 6.7.

Таблиця 6.7 – Характеристики пацієнтів та їх кореляція з експресією Foxp3

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42	Foxp3 <23 клітин/1 мм ² , n=18	Foxp3 ≥23 клітин/1 мм ² , n=24	χ ² (p)
Вік, років:				
середній	58	61	57	
інтервал	29–75	51–69	29–75	
< 60, n (%)	22 (52,4)	7 (38,9)	15 (62,5)	2,2989
≥ 60, n (%)	20 (47,6)	11 (61,1)	9 (37,5)	(0,129)
Стать, n (%):				
жінки	8 (19,0)	5 (27,8)	3 (12,5)	1,5570
чоловіки	34 (81,0)	13 (72,2)	21 (87,5)	(0,212)
Стадія захворювання, n (%):				
IA–IIA	15 (35,7)	6 (33,3)	9 (37,5)	0,0778
IIIB–IIIV	27 (64,3)	12 (66,7)	15 (62,5)	(0,780)
Категорія T, n (%):				
T1a–2a	19 (45,2)	8 (44,4)	11 (45,8)	0,0080
T2b–4	23 (54,8)	10 (55,6)	13 (54,2)	(0,929)
Категорія N, n (%):				
N0	24 (57,1)	10 (55,6)	14 (58,3)	0,0324
N1–3	18 (42,9)	8 (44,4)	10 (41,7)	(0,857)
Гістологічний варіант пухлини, n (%):				
аденокарцинома	20 (47,6)	10 (55,6)	10 (41,7)	0,7955
плоскоклітинний рак	22 (52,4)	8 (44,4)	14 (58,3)	(0,372)
Ступінь диференціації, n (%):				
високо- та помірно	26 (61,9)	11 (61,1)	15 (62,5)	0,0084
низькодиференційовані	16 (38,1)	7 (38,9)	9 (37,5)	(0,927)
Статус щодо паління, n (%):				
не палили ніколи	8 (19,0)	5 (27,8)	3 (12,5)	1,5570
теперішні або колишні курці	34 (81,0)	13 (72,2)	21 (87,5)	(0,212)
Статус ECOG, n (%):				
0	3 (7,1)	1 (5,6)	2 (8,3)	0,1197
1	39 (92,9)	17 (94,4)	22 (91,7)	(0,729)
Тип хірургічного втручання, n (%):				
лобектомія	25 (59,5)	11 (61,1)	14 (58,3)	0,0329
пульмонектомія	17 (40,5)	7 (38,9)	10 (41,7)	(0,856)
Драйверні мутації (EGFR, KRAS, BRAF або ALK), n (%):				
присутні	11 (26,2)	4 (22,2)	7 (29,2)	0,2566
відсутні	31 (73,8)	14 (77,8)	17 (70,8)	(0,612)

Незважаючи на відсутність кореляції між експресією Foxp3 та гістологічними варіантами пухлини, ми дослідили достовірність різниці між досліджуваними групами залежно від гістологічного варіанта пухлини. Кількість Foxp3-позитивних лімфоцитів в пухлинному мікрооточенні варіювала в межах від 5 до 72 клітин/1 мм². Статистично достовірних відмінностей у рівнях експресії Foxp3 в аденокарциномах та плоскоклітинних пухлинах залежно від клініко-патологічних характеристик пацієнтів виявлено не було (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 – Кількість підрахованих клітин FOXP3+ у різних клінічних категоріях, парні порівняння

Базові клініко-патологічні характеристики	Адено-карцинома	Значення р	Плоскоклітинний рак	Значення р
Вік: < 60 ≥ 60	21 (7–38) 28 (9–72)	1,0000	33 (18–49) 24 (18–36)	0,0598
Стать: жінки чоловіки	22 (7–72) 27 (1–50)	0,1704	36 (20–38) 30 (18–49)	0,4497
Стадія захворювання: IA–IIA IIB–IIIB	31 (9–72) 21 (7–38)	0,3736	30 (18–49) 29 (18–48)	0,6726
Категорія T: T1a–2a T2b–4	22 (11–34) 26 (7–72)	0,6477	31 (18–49) 29 (18–49)	0,7518
Категорія N: N0 N1–3	27 (7–72) 21 (11–27)	0,6477	30 (18–49) 30 (18–49)	1,0000
Ступінь диференціації G: високо- та помірно низькодиференційовані	25 (7–72) 25 (11–50)	0,6613	30 (18–49) 32 (18–49)	0,8510
Статус щодо паління: не палили ніколи теперішні або колишні курці	23 (7–72) 26 (11–50)	0,1704	36 (21–47) 30 (18–49)	0,4497
Драйверні мутації (EGFR, KRAS, BRAF або ALK): присутні відсутні	20 (9–33) 28 (7–72)	0,6477	40 (30–49) 28 (18–49)	0,1025

Аналіз виживаності. Середня тривалість періоду спостереження була ($57,9 \pm 4,2$) міс. Рецидив захворювання зареєстровано у 19 пацієнтів. Дев'ятнадцять пацієнтів померло. У 18 пацієнтів смерть настала внаслідок прогресії раку легень. Ще 1 пацієнт помер внаслідок інших причин.

Статистично достовірної різниці у БРВ пацієнтів з низьким (<23) та високим (≥ 23) Foxp3+ виявлено не було (Log-rank $p=0,1817$). Проте, спостерігалася тенденція до кращої БРВ у пацієнтів з низьким Foxp3+ (рис. 6.8).

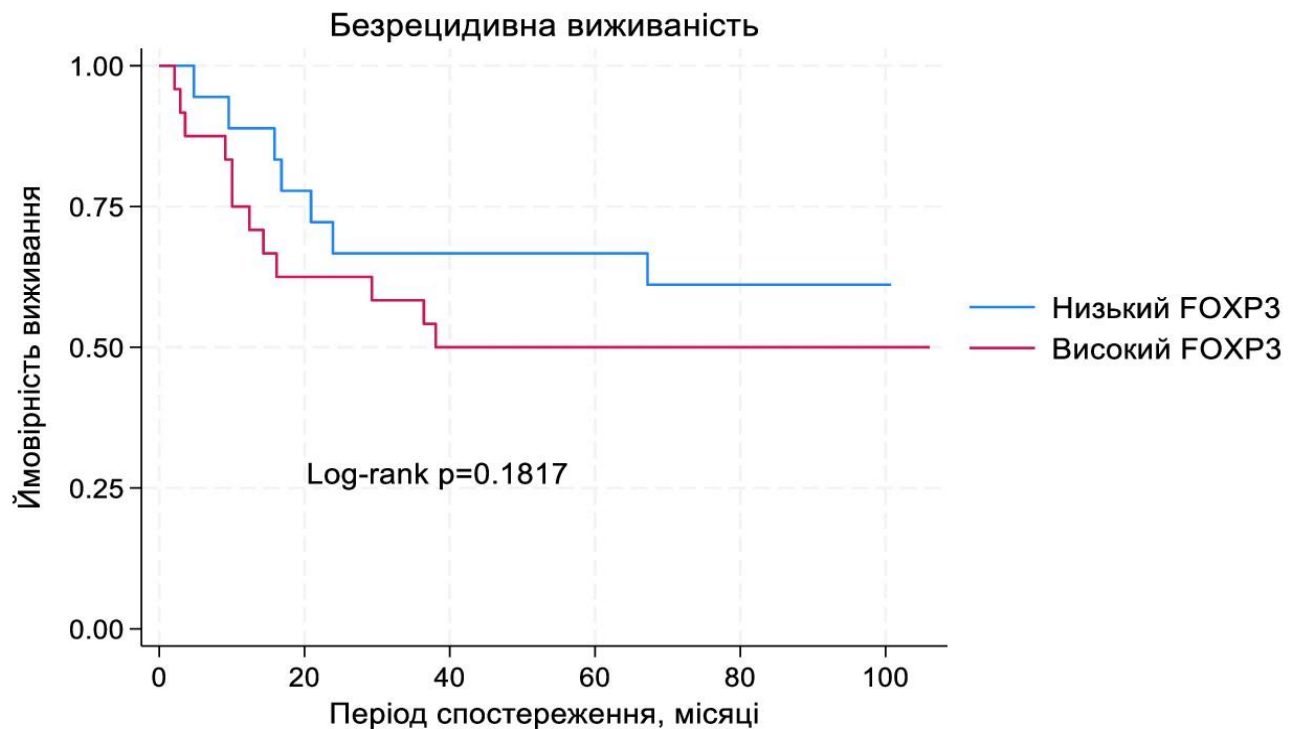


Рисунок 6.8 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють різницю у БРВ пацієнтів з низьким та високим Foxp3+

Подібні результати були отримані при дослідженні впливу експресії Foxp3 на ЗВ. Статистично достовірної різниці у ЗВ у пацієнтів з низьким (<23) та високим (≥ 23) Foxp3+ виявлено не було (Log-rank $p=0,3944$). Проте, спостерігалася тенденція до кращої ЗВ у пацієнтів з низьким Foxp3+ (рис. 6.9).

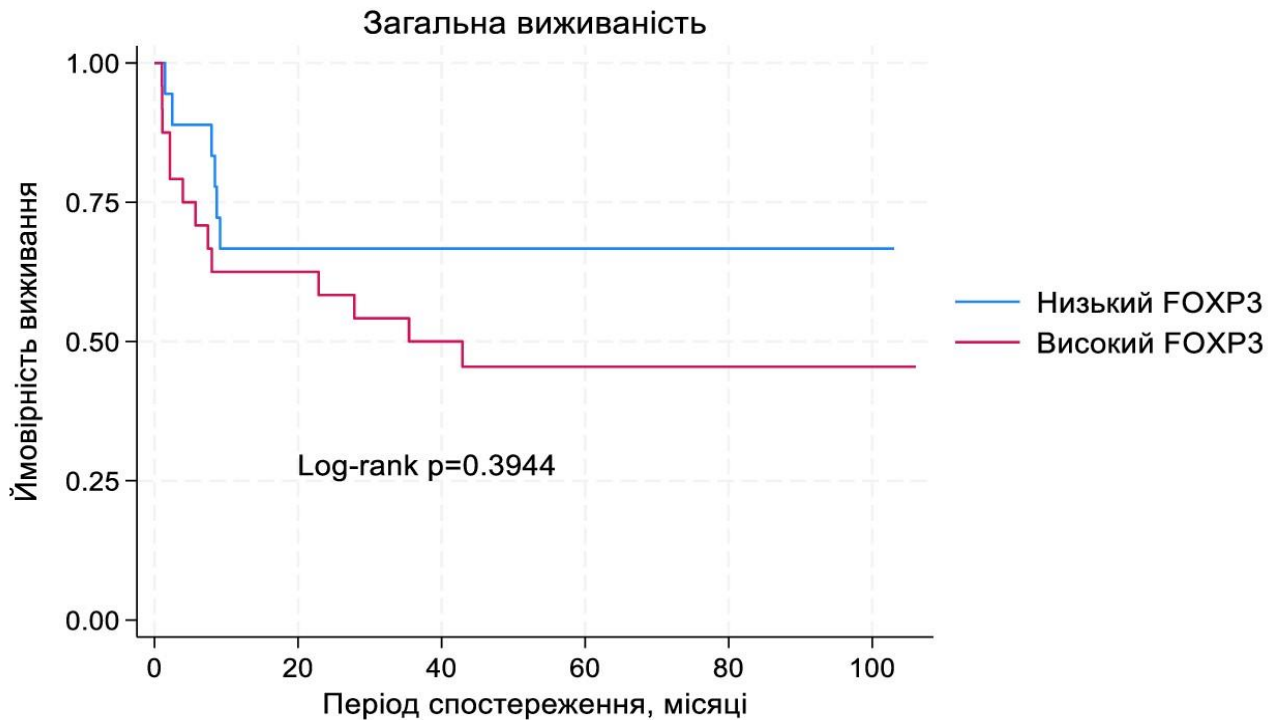


Рисунок 6.9 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють різницю у ЗВ пацієнтів з низьким та високим Foxp3+

Таким чином, пацієнти з низьким та високим Foxp3+ не мають статистично достовірних відмінностей у БРВ та ЗВ. Експресія Foxp3+ в аденокарциномах та плоскоклітинних пухлинах не відрізняється та не пов'язана із клініко-патологічними характеристиками. Пластичність та гетерогенність Tregs обумовлює невідповідність між експресією Foxp3+ та виживаністю пацієнтів, тому даний біомаркер не можна розглядати як терапевтичну мішень.

6.4. Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на РГЗ

Ми провели імуногістохімічне дослідження з антитілами проти Foxp3 для оцінки кількості регуляторних Т-лімфоцитів у тканині HER2-позитивного РГЗ. ІГХ дослідження показало як наявність зразків зі слабкою реакцією (рис. 6.10А), так і зразки тканини РГЗ з підвищеною кількістю Foxp3-позитивних клітин в пухлинному мікрооточенні (рис. 6.10В). Foxp3-позитивні клітини з інтенсивно забарвленою цитоплазмою були розташовані навколо залозистих комплексів РГЗ.

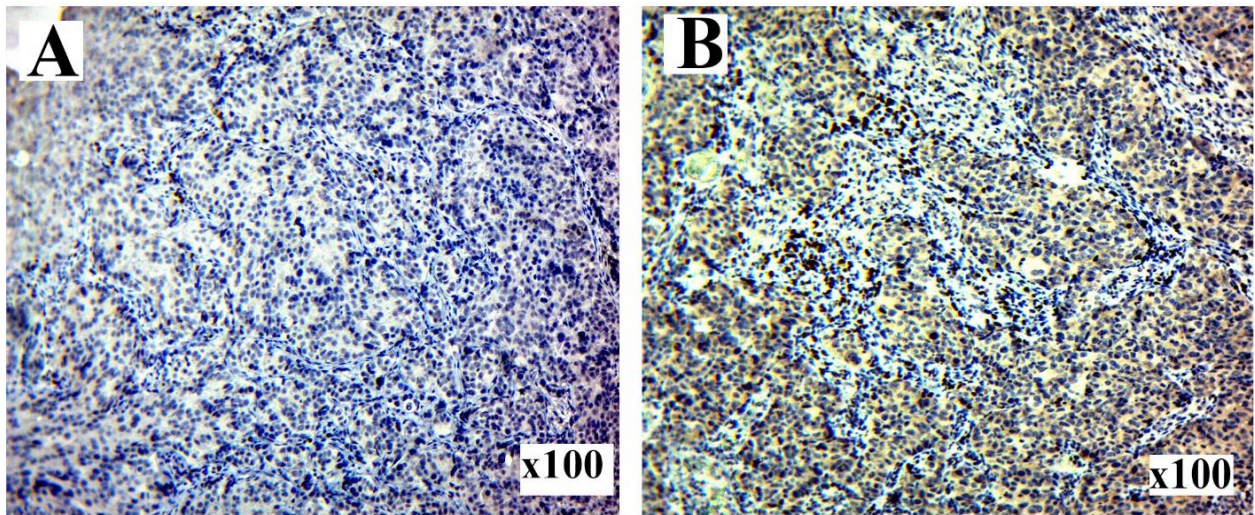


Рисунок 6.10 – ІГХ забарвлення з антитілами проти Foxp3+ у тканині РГЗ. А – слабка реакція у тканині раку грудної залози неспецифічного типу, В – гіперекспресія у тканині РГЗ неспецифічного типу. Забарвлення ядер клітин гематоксиліном Майєра. Збільшення вказано у правому нижньому куті зображення

Відповідно до експресії Foxp3+ пацієнти були розподілені у групи з низькою (<21 клітин/ 1мм^2) та високою (≥ 21 клітин/ 1мм^2) експресією. Серед пацієнток з високою експресією Foxp3+ була висока частка осіб молодше 50 років ($p=0,0423$) та естроген-негативним РГЗ ($\chi^2=8,4080$; $p=0,023$). Інші клініко-патологічні характеристики пацієнтів, такі як локалізація первинної пухлини, патогістологічний діагноз, ступінь диференціації, наявність вісцеральних та невісцеральних метастазів та індекс проліферації Ki67 не показали зв'язку з експресією Foxp3 (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 – Зв'язок між клініко-патологічними характеристиками пацієнтів та експресією Foxp3

Параметр, n (%)	Загалом n=78	FOXP3<21 клітин/1 мм ² , n=45	FOXP3≥21 клітин/1 мм ² , n=33	χ ² (p)
Вік:				0,0423*
<50	25 (32,1)	10 (22,3)	15 (45,5)	
50–60	25 (32,1)	18 (40,0)	7 (21,2)	
≥60	28 (35,8)	17 (37,7)	11 (33,3)	
Локалізація пухлини:				0,0029 (0,915)
справа	40 (51,3)	23 (51,1)	17 (51,5)	
зліва	36 (46,2)	20 (44,4)	16 (48,5)	
білатерально	2 (2,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	
Патогістологічний діагноз:				0,2145 (0,643)
протокова карцинома	72 (92,3)	41 (91,1)	31 (93,3)	
лобулярна карцинома	6 (7,7)	4 (8,9)	2 (6,7)	
Ступінь диференціації:				0,0058 (0,939)
високо- та помірно	54 (69,2)	31 (68,9)	23 (69,7)	
низькодиференційовані	24 (30,8)	14 (31,1)	10 (30,3)	
Відповідь на лікування:				4,8287 (0,185)
повна відповідь	3 (3,8)	1 (2,2)	2 (6,1)	
часткова відповідь	45 (57,7)	30 (66,7)	15 (45,5)	
стабілізація	22 (28,2)	9 (20)	13 (39,4)	
прогресія	8 (10,3)	5 (11,1)	3 (9,0)	
Вісцеральні метастази:				2,2215 (0,316)
легені	36 (46,2)	22 (48,9)	14 (42,4)	
печінка	21 (26,9)	13 (28,9)	8 (24,2)	
інші	21 (26,9)	10 (22,2)	11 (33,4)	
Не вісцеральні метастази:				0,1791 (0,914)
лімфатичні вузли	38 (48,7)	21 (46,7)	17 (51,5)	
кістки	30 (38,5)	18 (40,0)	12 (36,4)	
інші	10 (12,8)	6 (13,3)	4 (12,1)	
Рецептори естрогена:				8,4080 (0,023)
позитивні	42 (53,8)	34 (75,5)	8 (24,2)	
негативні	36 (46,2)	11 (24,4)	25 (75,8)	
Індекс проліферації Ki67:				0,0520 (0,820)
≤10 %	11 (14,1)	6 (13,3)	5 (15,2)	
>10 %	67 (85,9)	39 (86,7)	28 (84,8)	

Примітка. * – використаний статистичний метод One-way ANOVA.

Вплив експресії Foxp3+ на ВБП. Середня тривалість періоду спостереження до реєстрації прогресії захворювання була ($21,3 \pm 2,79$) міс. Прогресування захворювання зареєстровано у 72 (92,3 %) із 78 пацієнтів, включаючи 45/45 (100,0 %) пацієнтів з низьким Foxp3+ та 27/33 (81,8 %) пацієнтів з високим Foxp3+. Медіани ВБП становили 12,9 міс. та 15,5 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією Foxp3 відповідно (Log-rank $p=0,0001$; рис. 6.11).

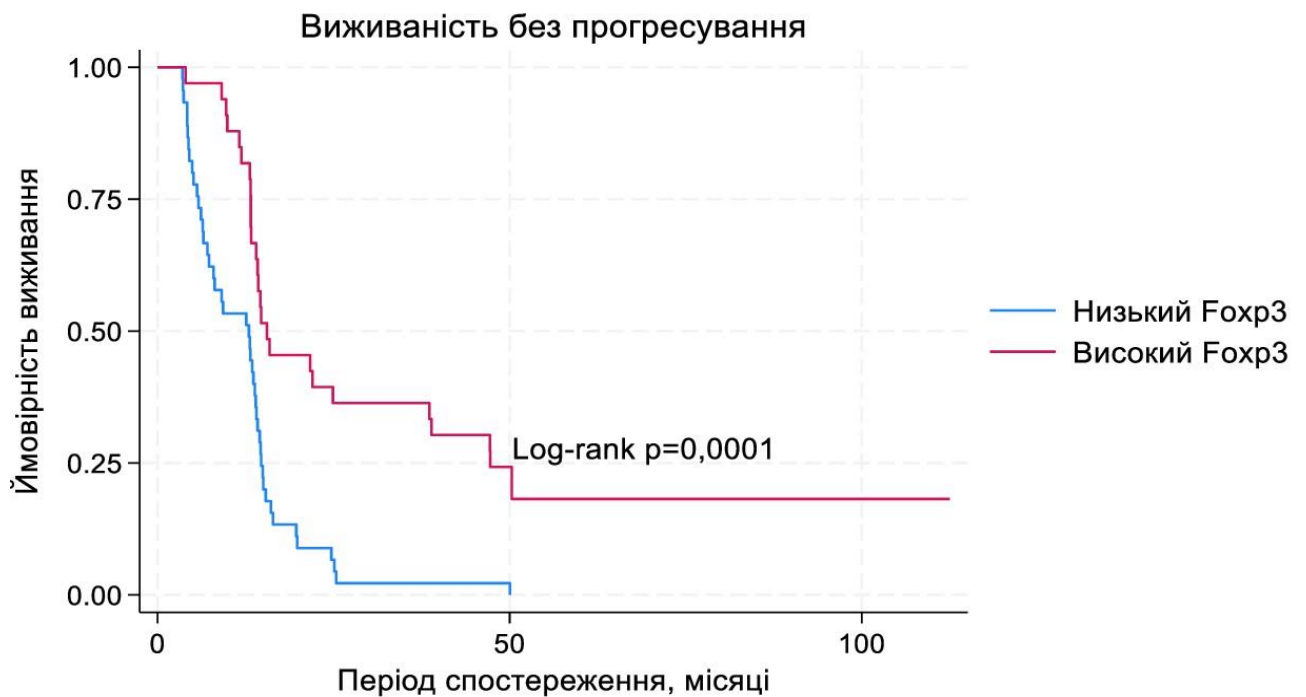


Рисунок 6.11 – Криві Каплана-Майєра, що показують ВБП у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ залежно від експресії Foxp3+

Вплив експресії Foxp3+ на ЗВ. Середня тривалість періоду спостереження була ($35,0 \pm 2,98$) міс. Смерть зареєстровано у 69 (88,5 %) із 78 пацієнтів, включаючи 44/45 (97,8 %) пацієнтів з низьким Foxp3+ та 25/33 (75,8 %) пацієнтів з високим Foxp3+. Медіани ЗВ становили 21,6 міс. та 46,9 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією Foxp3+ відповідно (Log-rank $p=0,0001$; рис. 6.12).

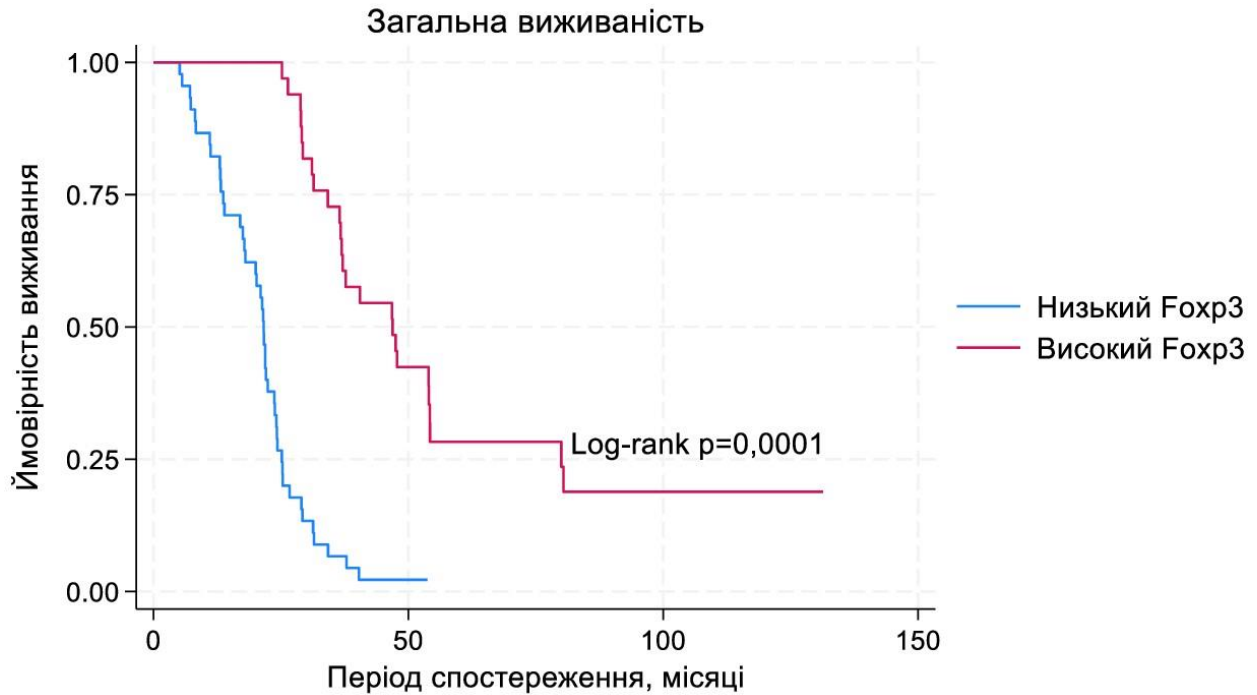


Рисунок 6.12 – Криві Каплана-Майєра, що показують ЗВ хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ залежно від експресії Foxp3+

Таким чином, у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ висока експресія Foxp3+ асоційована з кращою ВБП та ЗВ. Серед пацієток з високою експресією Foxp3+ переважають особи молодше 50 років та ті, що мають естроген-негативний РГЗ.

6.5. Особливості метаболізму НДКРЛ та його вплив на виживаність хворих

Тканина аденокарциноми легень характеризувалася наявністю атипичних залозистих структур, котрі інфільтрували інтерстиціальну легеневу тканину. Пухлинні клітини, з яких склалися залозисті і псевдозалозисті структури, мали ознаки клітинної атипії. Деякі пухлини мали папілярну структуру і містили муцин. При забарвленні тканини аденокарцином антитілами проти GLUT1 виявлено вогнищеву мембранну реакцію у пухлинних клітинах (рис. 6.13 А–В).

Плоскоклітинний рак легені був представлений шарами атипичного плоского епітелію з патологічними мітозами та поліморфізмом клітин. Пухлинні

клітини і комплекси були оточені фіброзною тканиною з лімфогістіоцитарною запальною інфільтрацією. Забарвлення тканини плоскоклітинного раку антитілами проти GLUT1 показало наявність виразної мембранної реакції у пластах пухлинних клітин (рис. 6.13 C, D).

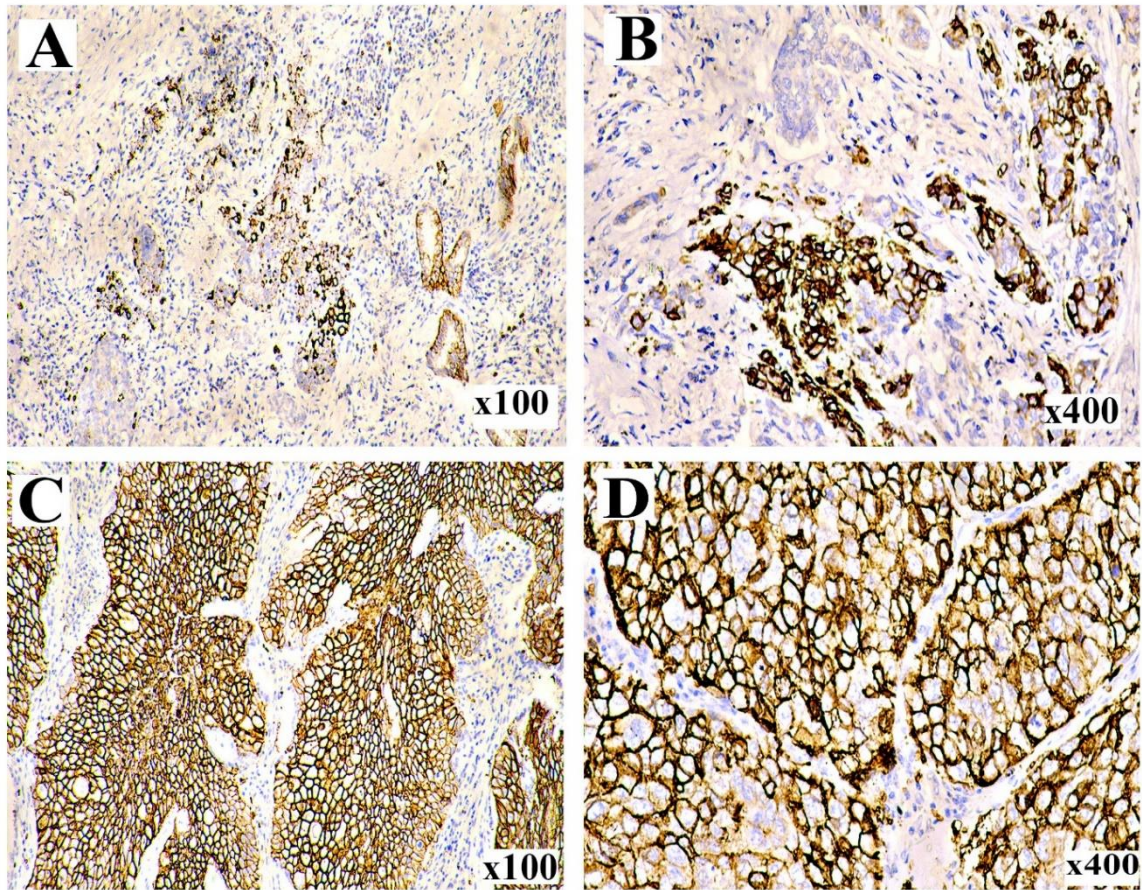


Рисунок 6.13 – ІГХ тканини НДКРЛ з антитілами проти GLUT1. А, В – аденокарцинома, С, D – плоскоклітинний рак. Фарбування ядер гематоксином Майєра. Збільшення вказано в нижньому правому куті кожного зображення

Відповідно до експресії GLUT1 усіх пацієнтів розподілили на 2 досліджувані групи: <9 балів (низький GLUT1) та ≥ 9 балів (високий GLUT1). Кореляція середнього ступеня виявлена між експресією GLUT1 та гістологічним типом НДКРЛ ($r=0,4321$; $p<0,0001$), статтю ($r=0,3358$; $p<0,0009$) та палінням ($r=0,3248$; $p<0,0009$). Інші клініко-патологічні характеристики пацієнтів не продемонстрували статистично достовірної кореляції з GLUT1. Більш детально результати представлено в табл. 6.10.

Таблиця 6.10 – Базові клініко-патологічні характеристики досліджуваної когорти

Базові клініко-патологічні характеристики	Загальна кількість, n=42	Низький GLUT1, n=29	Високий GLUT1, n=13	г, значення р
Вік, років:				
середній	58	59	58	
інтервал	29–75	29–75	40–69	
< 60, n (%)	22 (52,4)	14 (48,3)	8 (61,5)	-0,1228
≥ 60, n (%)	20 (47,6)	15 (51,7)	5 (38,5)	(0,2647)
Стать, n (%):				
жінки	8 (19,0)	8 (27,6)	0 (0,0)	0,3358
чоловіки	34 (81,0)	21 (72,4)	13 (100,0)	(0,0009)
Стадія захворювання, n (%):				
ІА–ІІА	15 (35,7)	10 (34,5)	5 (38,5)	-0,0384
ІІВ–ІІІВ	27 (64,3)	19 (65,5)	8 (61,5)	(0,7221)
Категорія Т, n (%):				
T1a–2a	19 (45,2)	11 (37,9)	8 (61,5)	-0,2193
T2b–4	23 (54,8)	18 (62,1)	5 (38,5)	(0,0463)
Категорія N, n (%):				
N0	24 (57,1)	16 (55,2)	8 (61,5)	-0,0595
N1–3	18 (42,9)	13 (44,8)	5 (38,5)	(0,5920)
Гістологічний варіант пухлини, n (%):				
аденокарцинома	20 (47,6)	18 (62,1)	2 (15,4)	0,4321
плоскоклітинний рак	22 (52,4)	11 (37,9)	11 (84,6)	(0,0001)
Статус щодо паління, n (%):				
не палили ніколи	8 (19,0)	8 (27,6)	0 (0,0)	0,3248
теперішні або колишні курці	34 (81,0)	21 (72,4)	13 (100,0)	(0,0009)

Зв'язок між експресією GLUT1, гістологічними варіантами НДКРЛ та клініко-патологічними характеристиками пацієнтів. Гіперекспресія GLUT1 спостерігалася здебільшого в плоскоклітинних карциномах, ніж в аденокарциномах ($p=0,0001$). Серед пацієнтів з аденокарциномами та плоскоклітинними карциномами легень високий GLUT1 мали 10 % (2 із 20) та 50 % (11 із 22) пацієнтів відповідно. У пацієнтів з аденокарциномами рівень експресії GLUT1 залежав від віку та категорії Т. Вищу експресію GLUT1 зареєстровано у пацієнтів молодше 60 років та пацієнтів з категоріями T1a–2a. У пацієнтів з плоскоклітинними карциномами експресія GLUT1 не була пов'язана з досліджуваними клініко-патологічними характеристиками (табл. 6.11).

Таблиця 6.11 – Зв'язок між експресією GLUT1 в аденокарциномах і плоскоклітинних карциномах та клініко-патологічними характеристиками

Базові клініко-патологічні характеристики	GLUT1 (клітин/1мм ²) в аденокарциномах	p	GLUT1 (клітин/1мм ²) в плоскоклітинних карциномах	p
Вік: < 60 ≥ 60	3,83 ± 1,6 0,29 ± 0,2	0,0089	8,42 ± 0,8 8,1 ± 1,5	0,2192
Стать: жінки чоловіки	1,52 ± 0,8 1,80 ± 1,1	0,1220	2,6 ± 0,3 8,58 ± 0,7	0,1480
Стадія захворювання: IA–IIA IIB–IIIB	1,76 ± 1,3 1,67 ± 0,9	0,6670	8,78 ± 1,4 8,08 ± 0,9	0,5170
Категорія Т: T1a–2a T2b–4	3,17 ± 1,9 0,92 ± 0,5	0,0040	9,09 ± 0,8 7,37 ± 1,7	1,0000
Категорія N: N0 N1–3	1,30 ± 0,8 2,45 ± 1,5	0,5070	9,13 ± 0,9 7,48 ± 1,1	0,0700
Статус щодо паління: не палили ніколи теперішні або колишні курці	0,65 ± 0,4 2,27 ± 1,1	0,1220	2,6 ± 0,6 8,81 ± 0,7	0,1480

Зв'язок між експресією GLUT1 та виживаністю у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. На БРВ впливають категорія Т, категорія N та паління. Кращу БРВ мають пацієнти з категоріями T1a–2a, без метастазів у лімфатичних вузлах та ті, що не палять (табл. 6.12).

На ЗВ впливають категорія Т, категорія N, вік, статус паління. Кращу загальну виживаність мають пацієнти з категоріями T1a–2a, без метастазів у лімфатичних вузлах, віком молодше 60 років та ті, що не палять (табл. 6.13).

Таблиця 6.12 – Багатофакторний аналіз впливу клініко-патологічних характеристик на БРВ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<60 проти ≥60)	2,23	0,89–5,56	0,086
Стать (жінки проти чоловіків)	2,08	0,16–26,26	0,571
Стадія (IA–IIA проти IIB–IIIB)	0,29	0,06–1,28	0,105
Категорія Т (T1a–2a проти T2b–4)	30,62	3,03–309,43	0,004
Категорія N (N0 проти N1–3)	37,74	5,07–280,74	0,0001
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинного)	2,70	0,86–8,42	0,087
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	11,18	1,12–111,13	0,039
Статус ECOG (0 проти 1)	1,13	0,12–10,02	0,911
GLUT1 (низький проти високого)	1,96	0,44–8,64	0,374

Таблиця 6.13 – Багатофакторний аналіз впливу клініко-патологічних характеристик на ЗВ

Клініко-патологічні характеристики	HR	95 % ДІ	Значення p
Вік (<60 проти ≥60)	3,21	1,29–8,02	0,012
Стать (жінки проти чоловіків)	2,22	0,08–58,22	0,631
Стадія (IA–IIA проти IIB–IIIB)	0,39	0,09–1,61	0,196
Категорія Т (T1a–2a проти T2b–4)	98,51	9,10–1065,6	0,0001
Категорія N (N0 проти N1–3)	29,85	3,93–226,33	0,001
Гістологічний варіант пухлини (аденокарцинома проти плоскоклітинного)	3,16	0,89–11,16	0,074
Паління (ніколи не палили проти теперішніх або колишніх курців)	28,96	1,43–584,99	0,028
GLUT1 (низький проти високого)	2,79	0,67–11,66	0,158

Криві Каплана-Майєра показали тенденцію до кращої БРВ у пацієнтів з високим GLUT1. Проте, статистично достовірних відмінностей між групами з високим та низьким GLUT1 не виявлено (Log-rank $p=0,3284$; рис. 6.14).

Аналогічні результати отримано під час аналізу загальної виживаності. У пацієнтів з високим GLUT1 спостерігається тенденція до кращого прогнозу. Проте, статистично достовірних відмінностей між групами з високим та низьким GLUT1 не виявлено (Log-rank $p=0,7161$; рис. 6.15).

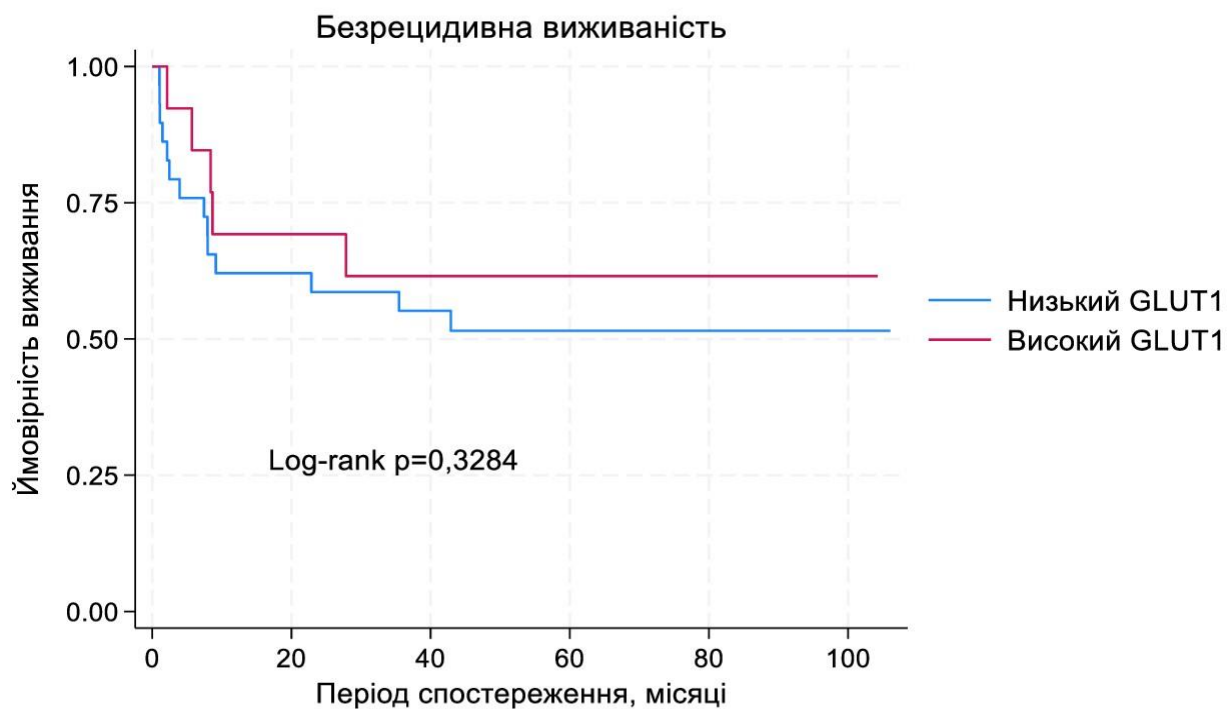


Рисунок 6.14 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють БРВ хворих на НДКРЛ залежно від експресії GLUT1

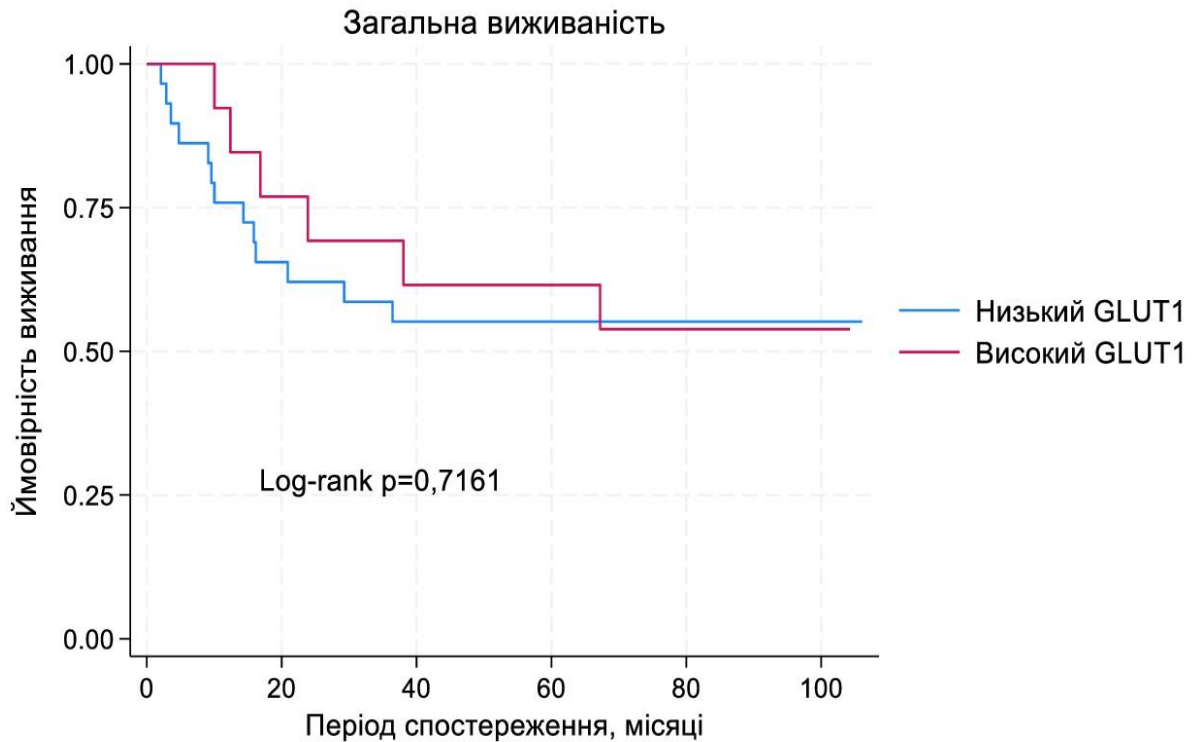


Рисунок 6.15 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ хворих на НДКРЛ залежно від експресії GLUT1

Серед 19 померлих пацієнтів у 8 була аденокарцинома, у 11 – плоскоклітинна карцинома легень. У 7 із 8 померлих пацієнтів з аденокарциномою та у 6 з 11 пацієнтів з плоскоклітинною карциномою легень був низький GLUT1. Криві Каплана-Майєра демонструють тенденцію до кращої ЗВ у пацієнтів з низьким GLUT1 та аденокарциномою. Проте, статистично достовірної різниці у виживаності пацієнтів з різними рівнями експресії GLUT1 не виявлено (Log-rank $p=0,8881$; рис. 6.16).

Для плоскоклітинних карцином спостерігається тенденція до кращої виживаності у пацієнтів з високим GLUT1, хоча достовірної різниці між групами також немає (Log-rank $p=0,3160$; рис. 6.17).

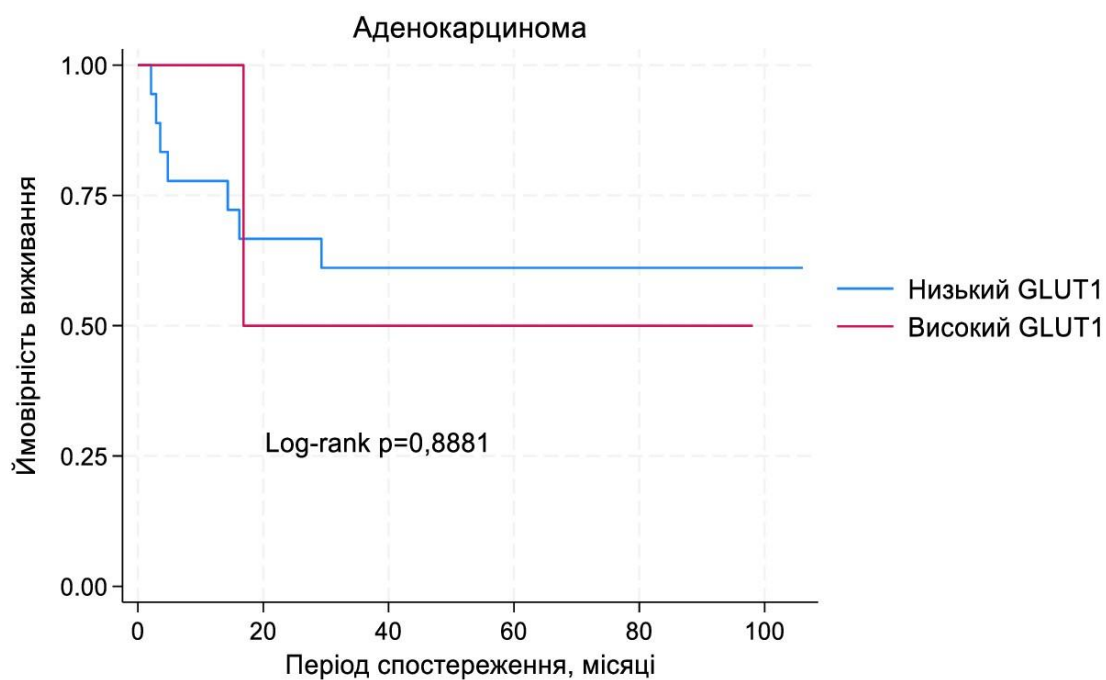


Рисунок 6.16 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з аденокарциномами легень залежно від експресії GLUT1

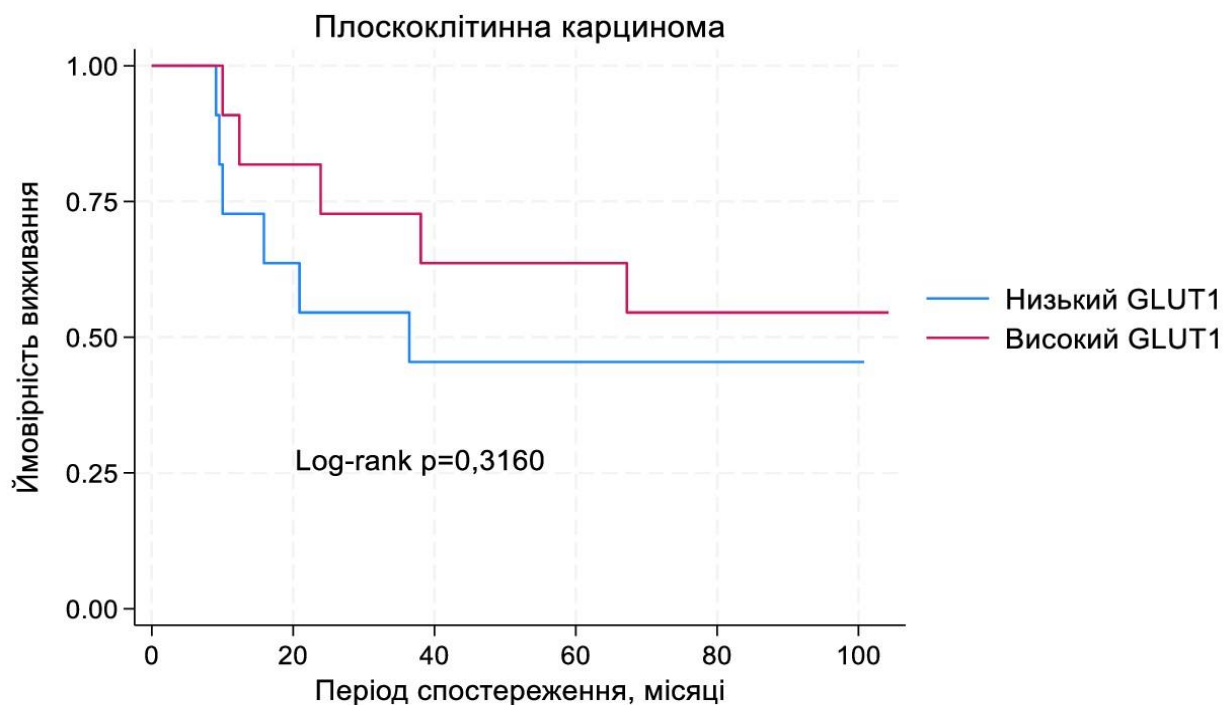


Рисунок 6.17 – Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень залежно від експресії GLUT1

Таким чином, гіперекспресія GLUT1 асоційована з плоскоклітинними карциномами легень. У пацієнтів з аденокарциномами рівень експресії GLUT1 залежить від віку та категорії Т, водночас як експресія GLUT1 у плоскоклітинних карциномах не пов'язана з досліджуваними клініко-патологічними характеристиками. Експресія GLUT1 не має прогностичного значення та не корелює з БРВ та ЗВ у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [7, 576, 578, 582–584]:

– Винниченко О, Москаленко Р. Розподіл макрофагів М1 та М2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 28–29.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Derevianko TV, Moskalenko RA. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(4): 74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine». 2024; 32(4(51)): 495–504. doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell lung cancer. Reports of Morphology. 2025; 31(1): 37–44. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. Art of Medicine. 2025; 33(1): 25–32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Yazykov OV, Seleznov OO, Sulaieva OM, Moskalenko RA. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. Reports of Morphology. 2024; 30(4): 21–28. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У базі даних GLOBOCAN повідомляється, що у 2022 р. у світі зареєстровано 2,5 млн нових випадків раку легень та 1,8 млн випадків смерті унаслідок цього захворювання. За захворюваністю рак легень посідає перше місце серед чоловіків та друге місце серед жінок [71]. В Україні в 2022 році зареєстровано 155239 нових випадків раку та 84153 смертей від цього захворювання. Серед них рак легень було діагностовано у 18 % пацієнтів чоловічої статі та 1,4 % пацієнтів жіночої статі. За поширеністю у чоловіків та жінок рак легень посідає перше та тринадцяте місця відповідно [535].

Захворюваність на рак легень значною мірою відображає стан тютюнової епідемії. Незважаючи на те, що наслідки посилення інтенсивності паління стають помітними лише через 20–25 років, існує сильна залежність між поширеністю паління та захворюваністю на рак легень [341]. У деяких країнах Північної Європи та Північної Америки, показники захворюваності у жінок молодого та середнього віку стали аналогічними показникам захворюваності у чоловіків [217,288].

Близько одного мільярда людей у світі є курцями. Поширеність паління у світі зменшилася з 22,7 % у 2007 р. до 17,0 % у 2021 р. Проте, у зв'язку зі зростанням кількості населення, число курців залишається високим. Як наслідок, близько 193 млн жінок та 940 млн чоловіків старше 15 років є курцями. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Global Adult Tobacco Survey (GATS) в Україні активними курцями є 22,8 % населення, серед яких 39,7 % чоловіків та 8,8 % жінок [536]. Відмова від тютюнопаління є ключовим засобом для зменшення захворюваності на рак легень [380]. Згідно з опитуванням 2017 р., 62,5 % українців намагалися кинути палити [536].

За даними нашого дослідження, з 2014 по 2019 рр. серед жінок Сумської області спостерігалася тенденція щодо підвищення захворюваності на рак легень. Цей факт абсолютно узгоджується з прогнозами ВООЗ для жінок, що

проживають у країнах з високим індексом людського розвитку (ІЛР). У чоловіків за відповідний період не спостерігалось тенденції до підвищення чи зниження захворюваності. Проте з 2020 р. бачимо швидке зниження захворюваності у представників обох статей. На жаль, ймовірною причиною цього явища стали не заходи щодо припинення паління, а COVID-19 та війна в Україні. У 2020 та 2021 рр. зменшення захворюваності було пов'язано з COVID-19. Карантинні обмеження призвели до транспортного колапсу в Україні. Не зважаючи на те, що онкологічні центри працювали у звичному режимі, населення віддалених міст та сіл не могло отримати адекватну онкологічну допомогу. Значна кількість пацієнтів не зверталася за медичною допомогою через страх інфікування в медичних установах.

У 2022 р. в Україні та Сумській області захворюваність продовжувала знижуватися. Причиною стало військове вторгнення Росії на територію України. Сумська область належить до прикордонних регіонів, що призвело до ускладнення обліку пацієнтів через збільшення кількості внутрішньо переміщених осіб та тих, які виїхали в інші країни.

Захворюваність на рак легень в Україні значно нижча порівняно з США та Китаєм. В Китаї спостерігається зростання показників серед представників обох статей. Як і Китай, Україна належить до країн з високим ІЛР. В нашій країні має спостерігатися подібна тенденція. Проте, несприятливі події призводять до того, що справжня картина захворюваності на рак легень залишається невідомою. США, як країна з дуже високим ІЛР, демонструє поступове повільне зниження захворюваності [360]. Це пов'язано із впровадженням національних програм для підтримки тих, хто хоче кинути палити, високим рівнем просвітницької діяльності та популяризацією здорового способу життя. Очікується, що до 2030 р. поширеність паління серед дорослого населення США повинна знизитися на 5 % [293]. Рак легень є захворюванням, що призводить до значного навантаження на медичну систему практично усіх країн світу і високого рівня смертності серед пацієнтів [468].

Ще одним надзвичайно поширеним онкологічним захворюванням є РГЗ. У 2022 р. у світі зареєстровано 2308897 випадки захворюваності та 665684 випадки смерті від РГЗ у жінок. Це дозволило зайняти друге місце в структурі захворюваності (11,6 %) та четверте місце у структурі смертності (6,9 %) серед усіх типів раку [534].

Жінки, що проживають у розвинутих країнах, мають більше факторів ризику, які негативно впливають на репродуктивну систему [531]. Зниження фізичної активності, ожиріння, ранній вік менархе, пізня менопауза, відмова від народження дітей або пізній вік народження дітей, відмова від грудного вигодовування, оральні контрацептиви та гормональна терапія в період менопаузи призводять до вищої захворюваності на РГЗ у країнах з високим рівнем життя [256].

Вагомими факторами, які сприяли невинному зростанню захворюваності на РГЗ в розвинутих країнах у період з 1982 по 2002 рр. були широке застосування мамографії та гормональна терапія в періоді менопаузи. З 2003 р. почалося різке обмеження застосування гормонів, що призвело до зменшення захворюваності жінок в постменопаузі [100]. В країнах, що розвиваються, захворюваність та смертність від РГЗ продовжують зростати [188]. Смертність від РГЗ має значну географічну варіабельність і здебільшого є відображенням стану системи охорони здоров'я та якості життя населення [505]. Україна належить до країн, що розвиваються, з високим рівнем захворюваності та смертності від РГЗ. Пандемію COVID-19 та війну в Україні з 2022 р. можна вважати тими факторами, що потенційно можуть впливати на показники захворюваності та смертності.

Ми встановили, що показники захворюваності та смертності від РГЗ у жінок України та Сумської області з 2014 по 2019 р. перебували на стабільному рівні. Проте, з 2020 р. спостерігається значне коливання показників захворюваності як в Україні, так і на Сумщині, а також стрімке зниження смертності. На нашу думку, пояснень цим явищам може бути декілька. Зниження кількості зареєстрованих випадків захворюваності на РГЗ в 2020 р. пов'язане

в першу чергу з пандемією COVID-19. Карантинні обмеження призвели до того, що пацієнти з віддалених міст та сіл не могли дістатися до онкологічних центрів та отримати діагностичні послуги. Через страхи інфікування та смерті частина пацієнтів не зверталася за медичною допомогою. Як наслідок, в Україні у 2020 р. зафіксоване зниження захворюваності на 17,8 %. Вже у 2021 р. захворюваність повернулася до рівня 2014–2019 рр. Вірогідно, це було пов'язано з послабленням карантинних обмежень.

У 2022 р. зафіксовані найнижчі за останні 10 років показники захворюваності та смертності від РГЗ. Основною причиною цього явища стали висока міграція населення та зменшення кількості звернень в онкологічні центри у зв'язку з війною в Україні. Кілька областей України, зокрема і Сумська область, опинилися в окупації. В таких умовах неможливим було надання якісних діагностичних послуг, що призвело до штучного зменшення захворюваності на РГЗ. В 2023 р. вказана тенденція продовжилася.

Зниження захворюваності та смертності в Україні в 2022 та 2023 рр. не можна вважати покращенням епідеміологічної ситуації. Ми вважаємо, що реальні показники в теперішніх умовах встановити просто неможливо. Кілька областей України досі окуповані, що призводить до неможливості коректного обліку пацієнтів.

Отримані нами результати щодо епідеміологічної ситуації в країні цілком узгоджуються із висновками інших авторів [388]. Війна в Україні призвела до збільшення навантаження на онкологічні центри в багатьох країнах Європи. Наприклад, значна кількість пацієнтів отримали тимчасовий притулок у Польщі, Німеччині, Румунії, Угорщині, Чехії, Ірландії та багатьох інших країнах [273]. Tolia et al. [540] впевнені, що COVID-19 та війна в Україні мали величезний негативний вплив на систему охорону здоров'я, зокрема на якість надання онкологічної допомоги. Недостатнє фінансування галузі, знищення медичних центрів, забруднення навколишнього середовища канцерогенними речовинами внаслідок ведення бойових дій, блокування доріг, перебої в роботі енергетичної сфери, стрес, депресія, міграція медичних працівників, відсутність

клінічних досліджень є тими факторами, які прямо чи опосередковано впливають на захворюваність та смертність від раку.

Отже, рак легень та РГЗ мають важливе соціальне значення, а ефективне лікування пацієнтів – першочергове завдання сучасної онкології. Особливої уваги потребують пацієнти із метастатичними пухлинами, оскільки, незважаючи на сучасні терапевтичні підходи, вони мають низьку виживаність.

Одним із базових препаратів, який використовують для лікування хворих на мНДКРЛ, є бевацизумаб. Бевацизумаб – це моноклональне антитіло проти судинного ендотеліального фактора росту А (VEGF-A), що було схвалене FDA для першої лінії терапії рецидивуючого, місцево поширеного або метастатичного НДКРЛ. Бевацизумаб рекомендовано застосовувати у поєднанні з хіміотерапією на основі платини у пацієнтів з неплоскоклітинним НДКРЛ [432].

З прийомом бевацизумабу асоційована значна кількість тяжких побічних ефектів. Найбільш поширеними серед них є тромбоемболії, артеріальна гіпертензія та кровотечі. Терапевтичну дозу бевацизумабу розраховують на підставі поточної ваги пацієнта, тому пацієнти з надлишковою вагою та ожирінням отримують вищі лікувальні дози порівняно з тими, чия вага в межах норми або недостатня. Швидкість напіввиведення бевацизумабу не залежить від функціональної активності нирок та печінки, проте вага, сироватковий альбумін та стать мають значний вплив на показники фармакокінетики [44].

В останнє десятиліття в клінічній онкології все більше уваги приділяють ролі ІМТ в ефективності терапії та виживаності пацієнтів з різними злоякісними новоутвореннями. Як свідчать наукові джерела, вплив ІМТ є неоднозначним і може залежати від типу раку [553], стадії захворювання [434], віку пацієнта [325] та застосовуваних терапевтичних режимів [557].

У пацієнтів, що хворіють на рак легень, тромбоемболії трапляються у 20 разів частіше, ніж у популяції здорових людей. Злоякісні клітини здатні взаємодіяти з ендотеліальними клітинами судин, посилювати агрегацію тромбоцитів та стимулювати синтез прокоагулянтів. Поєднаний вплив вказаних факторів призводить до стану гіперкоагуляції [414]. Бевацизумаб, блокуючи

VEGF, здатен потенціювати цей процес. З іншого боку, високий рівень регуляторного фактора інтерферону 7 (IRF7) та низький рівень інтерфероніндукованого білка з тетратрикопептидними повторами 2 (IFIT2) свідчать про значну щільність мікросудин в аденокарциномах, що є фактором ризику кровотеч [203]. Пацієнти з надлишковою вагою та ожирінням, отримуючи вищі лікувальні дози бевацизумабу, можуть мати вищий ризик ускладнень. Проте, зв'язок між конституцією тіла та ризиком розвитку геморагічних, тромбоемболічних подій та артеріальної гіпертензії залишається неясним.

У даному дослідженні ми встановили, що ІМТ не впливає на ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії. Крім того, ІМТ не пов'язаний із погіршенням чи покращенням ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом. Цікаво, що незалежними предикторами ЗВ виявилися стать та рівень тромбоцитів крові. Жінки та ті, чий базовий рівень тромбоцитів був менше 280 г/л, мали кращу виживаність.

Отримані результати можна вважати перспективними, оскільки вони є додатковим предметом для роздумів щодо зміни стратегії дозування бевацизумабу. Поточний метод розрахунку дози базується на вазі пацієнта, водночас фіксовані дози можуть бути не менш ефективними. Фармакокінетика моноклональних антитіл, у тому числі бевацизумабу, досить складна і залежить від багатьох факторів. Поширення моноклональних антитіл обмежене плазмою крові та позаклітинною рідиною, тобто об'єм розподілу є обмеженим [425]. Основою моноклональних антитіл є імуноглобулін G (IgG), що має полярні властивості та незначний об'єм розподілу. Дані молекули накопичуються переважно в плазмі крові, не поширюючись на жирову тканину [261]. Під час терапії злоякісних новоутворень пацієнти з більшим ІМТ отримують вищі дози моноклональних антитіл. Проте, парадокс полягає у тому, що зі збільшенням кількості жирової тканини об'єм крові залишається наближеним до ідеальної ваги пацієнта або навіть зниженим, тобто прямопропорційна залежність не прослідковується. Ця тенденція характерна для пацієнтів обох статей [64]. Відповідно дозування моноклональних антитіл залежно від ваги призводить до

вищих концентрацій препарату в крові пацієнтів з ожирінням, що може призводити до більшої кількості тяжких побічних ефектів.

У своєму дослідженні ми не виявили зв'язку між частотою тромбоемболій, кровотеч, артеріальною гіпертензією та ІМТ. Ймовірно, захист від передозування та побічних ефектів забезпечує пов'язаний з головним комплексом гістосумісності рецептор класу I (FcRn). Його роль полягає у регулюванні рівнів IgG у сироватці крові шляхом захисту від лізосомальної деградації. FcRn найбільш активно експресуються в ендотеліальних клітинах та забезпечує процес рециркуляції IgG між внутрішньоклітинним білковим резервуаром та кровообігом. Таким чином підтримується гомеостаз IgG. Оскільки у жировій тканині низький рівень експресії FcRN, це призводить до більш швидкої елімінації моноклональних антитіл у осіб з надлишковою вагою та ожирінням [171]. Описані вище механізми пояснюють відсутність впливу ІМТ на частоту тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії.

У науковій літературі дозування моноклональних антитіл залишається предметом дискусій. Зокрема, Heinhuis et al. [189] та Hendrikx et al. [191] схиляються до думки про доцільність фіксованих доз. Ми не можемо зробити подібні висновки на основі даних, отриманих у власному дослідженні. Оскільки профіль безпеки та ЗВ не залежали від ІМТ, можна припустити, що дозування на основі ваги не збільшує ризик тяжких побічних ефектів та не впливає на ефективність лікування.

За результатами нашого дослідження незалежними предикторами ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом, виявилися стать та рівень тромбоцитів крові. Багатофакторний аналіз продемонстрував, що жінки мали кращу виживаність. Цікаво, що за даними I фази клінічного дослідження MYL-1402O кліренс бевацизумабу на 26 % вищий у чоловіків порівняно з жінками [208]. Період напіввиведення цього таргетного препарату складає 20 днів. Для лікування мНДКРЛ його вводять внутрішньовенно один раз на 21 день. Можливо, вищий кліренс у чоловіків призводить до передчасного зниження концентрації бевацизумабу в кров'яному руслі, наслідком чого є гірші

результати лікування. Крім того, за результатами нашого дослідження, надлишкова вага та ожиріння частіше зустрічаються у жінок. Як обговорювалося вище, це зумовлює отримання ними вищої дози бевацизумабу при відсутності прямої залежності між вагою та об'ємом циркулюючої крові. В свою чергу, це зумовлює більш високу концентрацію препарату в крові.

Роль тромбоцитів у прогресуванні злоякісних новоутворень добре висвітлена у наукових джерелах [41, 503]. В основі розвитку тромбоемболій, які вважають одними з найбільш тяжких ускладнень в онкології, лежить гіперактивація тромбоцитів. Dudiki et al. [138] пояснили механізм взаємодії тромбоцитів та злоякісної пухлини. Вони продемонстрували, що тромбоцити дуже ефективно та швидко поглинають малі позаклітинні везикули (sEVs) від ракових клітин. Це відбувається за рахунок високої експресії білка sEV-CD63. Поглинання sEVs супроводжується накопиченням специфічної для ракових клітин РНК, активацією тромбоцитів та їх протромботичною дією. Автори підкреслили прогностичну та діагностичну цінність тромбоцитарно-асоційованих маркерів раку.

Larsen et al. [288] досліджували ризик кровотеч залежно від рівня тромбоцитів у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями та солідними пухлинами. Автори дійшли висновку, що зниження рівня тромбоцитів нижче 100 г/л асоційоване з високим ризиком кровотеч. В такому випадку пацієнти з гематологічними новоутвореннями потребують обов'язкового профілактичного переливання тромбоцитів, водночас як пацієнти із солідними пухлинами потребують більш індивідуального підходу залежно від клінічної картини. Загалом, нижчий рівень тромбоцитів асоційований з меншим ризиком прогресування захворювання та меншою частотою тромбоемболічних подій.

Отже, ІМТ не має клінічного значення для таргетної терапії раку легень. Проте, ІМТ може виявитися вагомим чинником, що впливає на ефективність терапії та виживаність хворих на РГЗ.

У 2025 р. близько 21 % жіночого населення світу матиме ожиріння [395]. Ожиріння вважається однією з основних причин розвитку РГЗ у жінок після

настання менопаузи. В основі негативного впливу ожиріння на виживаність пацієнтів лежать різні біологічні механізми, такі як зниження рівня адипонектину та підвищення рівня лептину крові, підвищення рівня інсуліну та деяких фракцій ліпідів, підвищення експресії ароматази, розвиток стану посиленого системного запалення та порушення фармакокінетики таргетних препаратів [320].

Зв'язок між ожирінням та негативним прогнозом у пацієнтів з раннім РГЗ (pРГЗ) є незаперечним та чітко висвітлений в науковій літературі [74, 319, 411], водночас як результати дослідження впливу ІМТ на метастатичний РГЗ (mРГЗ) є суперечливими. Інтерпретацію результатів ускладнюють відмінності у національній та етнічній приналежності пацієнтів, не рівноцінні рівні соціального забезпечення та медичного обслуговування населення, різні за обсягом досліджувані популяції та підтипи РГЗ [33, 275, 429, 464].

Крім ІМТ, прогностичними факторами mРГЗ можуть бути базові клініко-патологічні характеристики пацієнта, властивості пухлини та особливості лікування. Наприклад, Bhaskaran et al. [59] встановили, що ІМТ по різному впливає на ризик смерті залежно від віку пацієнта. Smith et al. [500] дійшли висновку, що стійка відповідь та гарний прогноз у хворих з mРГЗ асоційовані з наявністю лише одного метастазу, хірургічним видаленням первинної пухлини та початковою терапією таксанами, трастузумабом та пертузумабом.

Метастатичний РГЗ вирізняється серед інших злоякісних новоутворень своєю непередбачуваністю. Причиною неоднозначних результатів лікування є його значна гетерогенність. HER2-позитивний mРГЗ вважають одним із найбільш несприятливих підтипів [410]. Ожиріння – це доведений фактор ризику післяопераційних ускладнень, рецидиву та низької ЗВ у хворих на pРГЗ [34, 90, 534]. Проте, зв'язок між ІМТ та виживаністю осіб з mРГЗ вважається неоднозначним. В науковій літературі зустрічаються дані як про позитивний, так і про негативний вплив ожиріння на результати лікування mРГЗ [423, 548]. Наше дослідження було першим, присвяченим вивченню зв'язку між ІМТ та виживаністю у когорті українських хворих з HER2-позитивним mРГЗ.

У поточному дослідженні ми спостерігали тенденцію до вищого рівня експресії Ki67 та більшу поширеність ER-/PR- варіанта HER2-позитивного мРГЗ серед пацієнтів з нормальною вагою. Ці фактори негативно впливають на виживаність та частково пояснюють кращу ЗВ у групі пацієнтів з ожирінням. Ми встановили, що ІМТ не впливає на ВБП у пацієнтів з HER2-позитивним мРГЗ. Проте, існує зв'язок між ЗВ та ІМТ. Медіана виживаності пацієнтів з ожирінням на 11,5 та 9,1 міс. більша, ніж у групах з нормальною та надлишковою вагою відповідно. Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив вплив ІМТ на ЗВ.

В науковій літературі зустрічаються результати, які повністю протирічать даним, отриманим у поточному дослідженні. Наприклад, Krasniqi et al. [275] оцінювали вплив ІМТ на виживаність пацієнтів з HER2-позитивним мРГЗ, що отримували терапію трастузумаб емтанзином та/або пертузумабом. Автори не виявили зв'язку між ІМТ та ВБП, але підтвердили негативний вплив ожиріння на ЗВ. Значним недоліком даного дослідження було визначення ЗВ як часового інтервалу між встановленням діагнозу РГЗ до смерті унаслідок прогресії захворювання або будь-якої іншої причини. Більш точним було б вважати за ЗВ часовий інтервал від початку паліативної терапії до смерті. Цей факт спотворює результати та ставить під сумнів зроблені висновки. Martel et al. [356] не виявили зв'язку між ожирінням, ВБП та ЗВ у 329 пацієнтів, що лікувалися трастузумабом.

Крім протилежних результатів, існують наукові публікації, які підтверджують наші висновки про позитивний вплив ожиріння на ЗВ. Наприклад, Modi et al. [371] опублікували результати дослідження, яке включало 3496 хворих з HER2-позитивним мРГЗ. Згідно зроблених висновків, пацієнти з ожирінням мають значно кращу ВБП та ЗВ порівняно з пацієнтами з нормальною вагою.

В науковій літературі позитивний вплив надлишкової ваги або ожиріння на наслідки лікування дістав назву «парадокс ожиріння». Це явище характерне для різних типів злоякісних пухлин та добре висвітлено у наукових публікаціях [377, 378]. Деякі дослідження демонструють «парадокс ожиріння» у пацієнтів з HER2-позитивним мРГЗ [33, 436]. Різний вплив жирової тканини на виживаність у осіб

з рРГЗ та мРГЗ свідчить про значний вплив інших клініко-патологічних характеристик пацієнта та більш складний механізм розвитку метастатичних пухлин. Одним із протективних ефектів ожиріння є зменшення ризику розвитку кахексії, що характерна для пацієнтів із метастатичними пухлинами та характеризується ненавмисною втратою ваги [396]. Крім того, за твердженням Alam et al. [32] ожиріння може бути метаболічно здоровим та метаболічно нездоровим. Приблизно 20–30 % пацієнтів не мають метаболічних ускладнень, спричинених надмірною масою тіла, тобто має місце метаболічно здорове ожиріння. Загальний рівень запалення в організмі таких пацієнтів низький, працездатність зберігається, що пояснює «парадокс ожиріння».

Ramoukdjian et al. [417] зробили висновки, що позитивний вплив ожиріння на виживаність метастатичних пацієнтів пов'язаний з порушеннями онкогена, який надмірно експресується у пацієнтів із метастатичними злоякісними новоутвореннями та бере участь у регуляції експресії синтази жирних кислот. Загалом, необхідні подальші дослідження за участі великих когорт пацієнтів, щоб більш точно визначити молекулярні механізми «парадоксу ожиріння» [418].

Наше дослідження продемонструвало, що на ВБП впливають такі клініко-патологічні характеристики, як метастази в кістках та ступінь диференціації пухлини. Проте, ЗВ статистично достовірно залежить від ступеня диференціації пухлини та ІМТ. Wang et al. [595] досліджували вплив різних локалізацій метастазів на наслідки лікування хворих на мРГЗ. Автори дійшли висновку, що пацієнти з метастазами в кістки мають найкращий прогноз, а з метастазами у головний мозок – найгірший. Крім уражень головного мозку, рідкісними, проте вкрай несприятливими локалізаціями є метастази в нирки [29, 390]. У нашому дослідженні метастази в кістках частіше спостерігали у групах пацієнтів з надлишковою вагою (54,0 %) та ожирінням (32,0 %). Проте, у групі із надлишковою вагою, на відміну від групи ожиріння, найчастіше реєстрували метастазування в головний мозок (12,5 %), що в цілому негативно вплинуло на показники виживаності. Liu et al. [327] встановили, що кращий прогноз мають пацієнти з метастазами в кістки, високо- та помірно диференційованими

пухлинами та ER+/PR+ HER2-позитивним мРГЗ. Прогностичне значення ступеня диференціації пухлини та інших клініко-патологічних характеристик досліджували Fan et al. [147]. Вищий ступінь диференціації асоційований з низькою виживаністю та поганим прогнозом. Висновки цих авторів узгоджуються з отриманими нами у поточному та попередньому дослідженні [380]. Таким чином, на відміну від раку легень, ЗВ хворих з мРГЗ залежить від ІМТ. Ожиріння цієї категорії пацієнтів асоційоване з кращою виживаністю, тому ІМТ повинен враховуватися при ідентифікації пацієнтів групи ризику.

Крім ІМТ, важливу роль у формуванні і розвитку НДКРЛ та РГЗ відіграють рівень системного запалення та запальне мікрооточення, які здатні опосередковано впливати на неоангіогенез, проліферацію, рецидивування та поширення пухлини, а також моделювати відповідь на хіміотерапію, таргетну терапію та імунотерапію [72, 267, 527].

Для НДКРЛ найбільш поширеними лабораторними маркерами системного запалення вважають лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, С-реактивний білок та індекси на основі цих параметрів, такі як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), моноцитів до лімфоцитів (MLR) та тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) [646].

На перебіг НДКРЛ впливає стан харчування, який чітко відображається у таких лабораторних параметрах, як сироватковий альбумін. Альбумін має протизапальну активність та може певною мірою зменшувати рівень системного запалення [438]. Гіпоальбумінемія асоційована з низькою виживаністю і поганим прогнозом у хворих з мНДКРЛ [510]. Для більш коректного відображення стану харчування та рівня системного запалення застосовують індекси на основі рівня сироваткового альбуміну, які дозволяють враховувати комбінований вплив різних лабораторних параметрів. Зокрема, PNI [616], ALI [348] та HALP [658] визнані предикторами ефективності терапії інгібіторами імунних контрольних точок та радикального хірургічного лікування у хворих на НДКРЛ. Клінічний моніторинг маркерів запалення може бути корисним для прогнозування перебігу

захворювання та відбору найбільш відповідних кандидатів для таргетної терапії мНДКРЛ.

Ми встановили, що незалежними предикторами ефективності терапії бевацизумабом або ІТК, що впливають на виживаність у хворих з мНДКРЛ, є SII, категорія N та статус паління. Ці фактори корелюють як із ВБП, так із ЗВ. Багатофакторний аналіз показав, що пацієнти, які ніколи не палили, з низьким SII та ті, чия категорія N була 0 або 1, мали достовірно кращу виживаність. Маркери запалення ALI та PLR ($AUC < 0,5$) виявилися недостатньо чутливими та специфічними, тому не оцінювалися в аспекті впливу на ВБП та ЗВ. NLR, PNI та HALP втратили свою прогностичну цінність на етапі дослідження впливу на виживаність та у багатофакторному регресійному аналізі. Однак, SII продемонстрував сильну кореляцію із виживаністю та відповіддю на лікування. Ступінь контролю над захворюванням був статистично достовірно вищий у пацієнтів із низьким SII.

Запалення відіграє важливу роль у процесі канцерогенезу та метастазуванні. Найбільш доступними маркерами, які можуть відображати стан системного запалення, є клітини периферичної крові (лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, тромбоцити). Чим більша кількість нейтрофілів, моноцитів, тромбоцитів та чим менша кількість лімфоцитів, тим гірший прогноз для пацієнтів [407, 635].

Механізм дії бевацизумабу пов'язаний із впливом на судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), який продукують пухлинні клітини та прозапальні клітини крові. Гіпоксія та запальне мікрооточення пухлини створюють сприятливі умови для активації нейтрофілів і моноцитів та стимуляції синтезу VEGF [63, 268]. Це призводить до порушення диференціювання та проліферації антигенпрезентуючих клітин та створення імуносупресивного середовища. Крім того, активуються пухлино-асоційовані макрофаги, мієлоїдні супресорні клітини, регуляторні Т-клітини [450]. Всі ці клітини мають здатність запускати альтернативні механізми неоангіогенезу, наслідком чого є резистентність до бевацизумабу [207]. Наприклад, підвищення регуляції VEGF-

D (одного з чотирьох членів сімейства VEGF) зумовлює стійкість до бевацизумабу [65].

Yang et al. [629] вважають, що важлива роль у розвитку та прогресуванні раку належить нейтрофілам, оскільки нейтрофільні позаклітинні пастки сприяють неоангіогенезу. Крім того, нейтрофіліоз призводить до зниження синтезу альбуміну, активації перитуморальної агрегації макрофагів, посилення синтезу IL-8, IL-6 та IL-1, що стимулює прогресування захворювання [650].

На відміну від нейтрофілів, лімфоцити мають протипухлинну активність. Ці клітини периферичної крові пригнічують проліферацію пухлинних клітин та стимулюють апоптоз цитотоксичних клітин. Зниження кількості лімфоцитів корелює із поганою відповіддю на протипухлинну терапію [200]. Високий рівень тромбоцитів та нейтрофілів, у поєднанні з низьким рівнем лімфоцитів, призводять до високого SII та низької виживаності. Усе описане пояснює, чому SII може бути незалежним предиктором ефективності терапії бевацизумабом або ІТК.

Високий SII вважається предиктором неефективності хіміотерапії на основі етопозиду та цисплатину у пацієнтів з дрібноклітинним раком легень [589]. Проте прогностичне значення SII для хіміопроменевої терапії є цілком протилежним. Чим вищий SII, тим вища радіочутливість та краща відповідь на лікування [121]. Ju et al. [246] зробили висновок, що низький SII у пацієнтів з EGFR-мутантною аденокарциномою легень пов'язаний із кращою виживаністю. Fang et al. [149] встановили, що підвищення SII асоційоване з коротшою ВБП у хворих з мНДКРЛ, що отримували імунотерапію. Результати нашого дослідження вносять нові дані про негативний вплив високого SII на виживаність у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримують терапію бевацизумабом або ІТК.

Крім SII, значний вплив на виживаність має статус паління. Поточні або колишні курці, хворі на рак легень мають нижчу ВБП та ЗВ [587]. Куріння має кумулятивний ефект, тому ризик появи раку легень збільшується зі збільшенням кількості використаних цигарок. Латентний період, що передує появі раку, триває

близько 10–30 років [324]. Останні дослідження підтверджують, що паління корелює з низькою виживаністю, поганим прогнозом, високим ризиком рецидивування раку легень та розвитком нового злоякісного новоутворення. Однією з причин неефективності терапії є метаболічні зміни в організмі курців, які можуть порушувати фармакодинаміку та фармакокінетику лікарських препаратів. Припинення паління вважають важливою умовою успішного лікування пацієнтів із раком легень [433].

У нашому дослідженні багатофакторним регресійним аналізом категорію N визначено як незалежний предиктор ефективності терапії та виживаності у пацієнтів з мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом або ІТК. Подібно до наших висновків, Liang et al. [312] підкреслюють вплив регіонарного метастазування на довготривалу виживаність у пацієнтів із НДКРЛ. Shih et al. [490] встановили, що категорія N та екстранодальне поширення можна вважати незалежними предикторами БРВ у пацієнтів з III стадією НДКРЛ.

Таким чином, ми ідентифікували SII як маркер ефективності терапії бевацизумабом та ІТК у хворих з мНДКРЛ та вирішили встановити, чи існують маркери, які б допомогали прогнозувати перебіг захворювання у хворих з мРГЗ, що отримують терапію трастузумабом.

Імунні клітини периферичної крові та пухлинного мікрооточення широко залучені до розвитку пухлин грудної залози [398]. Також деякі із циркулюючих у периферичній крові імунних клітин мають пропухлинну активність [150]. Вони забезпечують виробництво хемокінів, стимулюють неоангіогенез, сприяють уникненню від імунного нагляду та метастатичному поширенню злоякісних пухлин [31].

Процес розвитку та прогресування РГЗ нерозривно пов'язаний зі змінами показників системного запалення. Білки гострої фази (наприклад, С-реактивний протеїн), запальні цитокіни, нейтрофіли, тромбоцити, лімфоцити та моноцити вважаються доступними та перспективними прогностичними маркерами, які дозволяють оцінити рівень системного запалення. На основі простих параметрів можна дослідити комбіновані індекси, що більш об'єктивно відображають стан

імунної системи. Вони дозволяють виключити ізольований вплив на окремі лабораторні параметри (наприклад, вплив стероїдів на нейтрофіли). Найбільш поширеними індексами, які досліджують у хворих на РГЗ, можна вважати NLR, PLR, MLR, SII та PIV [94]. Запальні індекси пов'язані із прогнозом не тільки РГЗ, але і багатьох інших солідних пухлин. Багато дослідників вважає їх незалежними прогностичними маркерами ВБП та ЗВ [413, 426, 645].

Незаперечною перевагою індексів запалення є їх неінвазивність та доступність, що робить цей метод прогнозування перебігу захворювання дуже привабливим. Розуміння напрямку та ступеня зрушення балансу у співвідношенні кількості нейтрофілів, тромбоцитів, моноцитів та лімфоцитів дозволяє краще оцінювати механізм канцерогенезу та знаходити потенційні шляхи покращення результатів лікування мРГЗ [109].

РГЗ – це гетерогенне захворювання. Для кожного підтипу характерний свій особливий перебіг та прогноз. Одним із найбільш несприятливих варіантів є HER2-позитивний РГЗ [399]. Трастузумаб значно покращив виживаність пацієнтів, проте існує багато факторів, здатних впливати на ефективність терапії [523].

У цьому дослідженні ми виявили, що PLR та схема терапії на основі трастузумабу є незалежними предикторами ефективності терапії трастузумабом у пацієнтів із HER2-позитивним мРГЗ. Вони мають значний вплив на прогноз та виживаність. Високий PLR пов'язаний зі значним погіршенням ВБП за ЗВ. Такі пацієнти демонструють гірший ступінь контролю над захворюванням порівняно з тими, у яких PLR низький. Даний маркер є доступним в рутинній практиці та може бути корисним для визначення категорії пацієнтів, які можуть отримати користь від прийому трастузумабу.

Тромбоцити відіграють ключову роль у процесі розвитку та метастазування РГЗ. Ці клітини периферичної крові стимулюють диференціацію Т-хелперів та модулюють адаптивні імунні відповіді [514]. Тромбоцити здатні впливати на вроджений імунітет шляхом зміни диференціації моноцитів. Крім

того, вони сприяють утворенню тромбів та запускають лізофосфатзалежний механізм метастазування [284].

Тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин та трансформуючий фактор росту бета сприяють передачі проліферативних сигналів. Потенційними посередниками в цьому процесі є позаклітинні везикули. Сукупна дія усіх факторів посилює проліферацію клітин та агресивність РГЗ [674].

Тромбоцити мають значний вплив на прогресування захворювання. Зшиваючі ліганди білків плазми та білки адгезії сприяють закріпленню тромбоцитів на стінці судин. Після цього пухлинні клітини фіксуються до них та уникають апоптозу. Крім того, пухлини мають здатність посилювати виробку аберантних поверхневих білків та стимулювати взаємодію з тромбоцитами. Після закріплення на стінці мікросудин починається процес екстравазації та розвитку метастазу [530].

Інвазивну здатність РГЗ посилюють високі рівні інтерлейкіну-8. Їх посилений синтез є наслідком збільшення кількості тромбоцитів та активації сигнального шляху АКТ. Цікаво, що аспірин здатний зменшувати рівень інтерлейкіну-8 та зменшувати інвазивний потенціал пухлини [344].

Лімфоцити, на відміну від тромбоцитів, вважаються основними ефекторними клітинами, що відповідають за протипухлинний імунітет [617]. Їх роль полягає у пригніченні міграції, проліферації та стимуляції цитотоксичної загибелі пухлинних клітин [404]. Усе вищезазначене пояснює негативний вплив високого PLR на ВБП за ЗВ.

В науковій літературі широко висвітлено дослідження впливу маркерів запалення на ефективність терапії та виживаність у пацієнтів з HER2-позитивним мРГЗ. Ligorio et al. [317] досліджували прогностичний вплив маркерів запалення на ефективність терапії таксанами, трастузумабом та пертузумабом. Високі базові PLR, MLR та PIV були визнані прогностичними факторами ВБП, водночас як високі MLR та PIV вказували на поганий прогноз та низьку ЗВ. Ding et al. [130] виявили сильну кореляцію між нижчим NLR та довшою ВБП у пацієнтів, що отримували терапію трастузумабом. Imamura et al.

[213] підтвердили негативний вплив високих PLR та NLR на ефективність терапії препаратом трастузумаб емтанзин для другої лінії терапії HER2-позитивного мРГЗ. Результати нашого дослідження аналогічні тим, які отримали Blanchette et al. [62]. Було підтверджено, що базовий низький PLR є предиктором кращої виживаності та ефективної терапії трастузумабом.

Ми встановили, що високий базовий PLR пов'язаний з нижчим ступенем контролю над захворюванням у хворих з HER2-позитивним мРГЗ, які отримували терапію трастузумабом. Проте, на ефективність лікування можуть впливати інші фактори. Наше дослідження продемонструвало, що, крім PLR, незалежним предиктором виживаності є застосовувана лікувальна схема. Пацієнти, що використовували трастузумаб плюс хіміотерапію, мали значно кращу ВБП та ЗВ порівняно з тими, хто лікувався лише трастузумабом.

Лікувальний ефект трастузумабу полягає у стимуляції клітинно-опосередкованої імунної відповіді. Специфічні моноклональні антитіла прикріплюються до клітинних мембран і індукують клітинну загибель. Природні клітини-кіллери мають рецептори Fcγ, завдяки чому контактують з Fc-областю трастузумабу. Наслідком такої взаємодії є вивільнення цитотоксичних речовин та смерть клітин-мішеней. Таким чином, навколо пухлини створюється запальне середовище, яке в свою чергу призводить до появи пухлиноспецифічних Т-клітин. Загалом трастузумаб викликає «ефект вакцини», тому потенційно може бути ефективним для монотерапії пацієнтів з HER2-позитивним мРГЗ [352].

Vogel et al. [560] оцінювали ефективність та безпечність трастузумабу як препарату для монотерапії першої лінії у 114 пацієнток, хворих на мРГЗ. Об'єктивна відповідь на лікування склала 26 %. Трастузумаб продемонстрував високий профіль безпеки. Автори стверджують, що цей таргетний препарат можна застосовувати як єдиний агент для лікування HER2-позитивного мРГЗ.

Isogai et al. [218] у своєму випадку з практики демонстрували досвід повної патологічної відповіді на одноразову дозу трастузумабу у пацієнтки 88 років. Ji et al. [233] застосовували монотерапію трастузумабом у чоловіка зі злоякісною пухлиною додаткової часточки грудної залози. Автори дійшли висновку, що

монотерапія трастузумабом може бути з успіхом застосована у певних категоріях пацієнтів, особливо якщо є протипоказання до хіміотерапії або вона недоцільна.

У кількох дослідженнях порівнювали ефективність монотерапії трастузумабом та комбінації хіміотерапії з трастузумабом. Вперше про переваги комбінованих схем повідомили Slamon et al. [498]. Автори продемонстрували, що трастузумаб у поєднанні з хіміотерапією пов'язаний з вищою частотою об'єктивної відповіді, тривалішим періодом до прогресування захворювання, довшою тривалістю відповіді, нижчим рівнем смертності через 1 рік та кращими показниками ЗВ. Сучасні дослідження підтверджують ці висновки. Зокрема, Zhang et al. [653] виконали метааналіз шістнадцяти досліджень, де застосовували трастузумаб для терапії HER2-позитивного мРГЗ. Схема таксани + трастузумаб + пертузумаб продемонструвала найкращу ефективність та помірну безпеку. В останніх рекомендаціях ASCO цей терапевтичний режим вважають оптимальним вибором для першої лінії терапії. У випадку недоступності пертузумабу доцільно використовувати трастузумаб та хіміотерапію [26].

Таким чином, PLR був ідентифікований як маркер, який може прогнозувати ефективність терапії трастузумабом у хворих на HER2-позитивний мРГЗ. Крім того, ми підтвердили, що комбінація трастузумабу з хіміотерапією є більш ефективною порівняно з монотерапією трастузумабом.

Протягом останніх 20 років стався справжній прорив у лікуванні онкологічних захворювань. Як наслідок, спостерігається тенденція до зниження смертності від раку. Так, за останні п'ять років зниження рівня смертності від раку легень було значно вищим, ніж зниження захворюваності серед чоловіків (5,0 % порівняно з 2,6 % щорічно) і жінок (4,3 % проти 1,1 % щорічно), що вказує на покращення 2-річної відносної виживаності на 1,4 % щорічно [276]. Краща виживаність здебільшого пов'язана з прогресом у лікуванні та більшим доступом до медичної допомоги. НДКРЛ становить близько 85 % усіх діагнозів раку легень та залишається однією з головних причин смертей, пов'язаних із раком, навіть за умов покращення діагностики та лікування. Через значну гетерогенність

захворювання надзвичайно важливим є використання інноваційних стратегій для ефективного менеджменту та лікування НДКРЛ [609].

Важливим інструментом аналізу генетичних змін у пухлинних клітинах НДКРЛ є мутаційний профіль [439]. Генетичні зміни, такі як мутації, делеції та ампліфікації призводять до прогресування захворювання та метастазування, можуть змінювати пухлинне мікрооточення та обумовлюють чутливість до лікування [286]. Розуміння мутаційного профілювання та генетичного ландшафту пухлини дозволяє розробити персоналізовані та ефективні стратегії лікування [86].

Технологія секвенування наступного покоління (NGS) змінила процес мутаційного профілювання, дозволяючи проводити точний і ефективний аналіз багатьох генів одночасно. Платформи NGS можуть ідентифікувати різні генетичні зміни, такі як однонуклеотидні варіації, вставки та видалення, варіації кількості копій і структурні перебудови. Обширне профілювання дозволяє виявити мутації, до яких можна застосувати препарати таргетної дії, такі як ІТК [443].

Мутаційний профіль допомагає визначити механізми резистентності до лікування, що, у свою чергу, сприяє розробці нових терапевтичних підходів. Розуміння молекулярного профілювання має важливе значення для розвитку прецизійної онкології та дає надію на підвищення рівня виживаності та якості життя пацієнтів. Тому аналіз мутаційного профілю НДКРЛ є вирішальним для успішного лікування пацієнтів [257, 622].

У поточному дослідженні ми дослідили мутаційний профіль 42 хворих на НДКРЛ, за допомогою секвенування наступного покоління. Було виявлено 11 випадків драйверних мутацій, включаючи EGFR, KRAS, BRAF та ALK, 10 із котрих були клінічно значимими. Кількість випадків драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили, була значно вищою, ніж у колишніх або теперішніх курців.

Мутація EGFR становить від 10 до 20 % випадків аденокарцином легень у європеїдів і близько половини в азіатів. Причини відмінностей у частоті

мутацій EGFR між різними расами залишаються нез'ясованими. Виникнення мутацій EGFR приблизно в три рази частіше спостерігається у некурців порівняно з курцями та у жінок порівняно з чоловіками [471, 652]. Дві основні категорії мутацій EGFR спричиняють 85–95 % варіацій EGFR і можуть бути ідентифіковані за допомогою всіх молекулярних діагностичних методів. Найбільш поширеними є делеція в екзоні 19 (ex19del), що складає приблизно дві третини активуючих мутацій EGFR, та мутація L858R. Вони обидві чутливі до інгібіторів EGFR, включаючи препарати першого покоління (гефітиніб і ерлотиніб), другого покоління (афатиніб) і третього покоління (осимертиніб). Проте кращу відповідь на терапію ІТК демонструють пацієнти з ex19del, ніж пацієнти з мутацією L858R [56].

Поряд з EGFR ex19del і L858R існує низка відносно рідкісних мутацій. Аналіз не поширених мутацій EGFR систематично створює проблеми, оскільки різні діагностичні платформи досліджують різні спектри гарячих точок нуклеотидів. Каталог рідкісних мутацій EGFR складається зі змін нуклеотидів екзона 18 (E709X, E709A, E709G, E709K, E709V), delE709-T710insD, G719X (G719S, G719A, G719C і G719D), інсерцій екзона 19, модифікацій екзона 20 і мутація екзона 21 L861Q [67]. Не поширені мутації, про які повідомлялося найчастіше, включали G719X (0,9–4,8 % усіх мутацій EGFR), вставки в екзон 20 (Ex20ins; 0,8–4,2 %), L861X (0,5–3,5 %) та S768I (0,5–2,5 %) [46, 242].

Усі не поширені мутації EGFR менш чутливі до ІТК порівняно з ex19del і L858R, проте краще відповідають на терапію ІТК, ніж на хіміотерапію. Винятком є варіант Ex20ins, для якого прогноз залишається вкрай поганим [227]. Значний інгібуючий ефект у пацієнтів з НДКРЛ, які мають рідкісні мутації EGFR G719X, S768I та L861Q, продемонстрував інгібітор другого покоління афатиніб [239] та третього покоління осимертиніб [101]. У той час як оцінка мутацій EGFR ex19del і L858R вважалася адекватною десятиліття тому, теперішні рекомендації можуть вимагати чіткого тестування EGFR, особливо у пацієнтів, які не мають інших онкогенних драйверних мутацій. У поточному дослідженні ми виявили 2 випадки мутації EGFR L858R у жінок, що ніколи не

палили, та жодного випадку рідкісних мутацій EGFR. Цікаво, що в одному із випадків мутація EGFR L858R була підтверджена у зразку плоскоклітинної карциноми легень, що підтверджує важливість тестування усіх гістологічних варіантів пухлинної тканини.

Жоден із сучасних наборів для полімеразної ланцюгової реакції не охоплює повний спектр мутацій EGFR, чутливих до ІТК. Як наслідок, певні потенційно цільові зміни EGFR можуть залишитися не діагностованими. NGS є більш відповідним методом для молекулярного тестування. EGFR є частиною всіх діагностичних панелей NGS і дозволяє виявити копії з мутаціями EGFR серед значної кількості нормальних клітин [174].

Транслокації ALK виявляються у 2,5–5 % випадків НДКРЛ. Подібно до мутацій EGFR, вони тісно асоційовані з пацієнтами, які ніколи не палили, жіночою статтю та молодшим віком. На відміну від мутацій EGFR, немає значних расових відмінностей у виникненні злиття ALK [37].

Значна кількість препаратів пройшла ретельну оцінку і отримала схвалення до використання при ALK-перебудованих пухлинах, включаючи ІТК першого покоління (крізотиніб), другого покоління (алектиніб, бригатиніб, церитиніб) та третього покоління (лорлатиніб, ентректиніб, енсартиніб). Кожне наступне покоління демонструє кращі клінічні властивості, зокрема здатність до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр [420]. На відміну від EGFR, де набуті резистентні мутації в основному виявляються в кількох гарячих точках, існує значна варіабельність вторинних мутацій у генах ALK. На ймовірність появи специфічних замін, стійких до ТКІ, може впливати тип транслокації: наприклад, заміна ALK G1202R особливо пов'язана з пухлинами, які мають злиття гена EML4-ALK варіанта 3. Ці вторинні мутації виявляють різну чутливість до ІТК, що робить оптимальну послідовність терапії, спрямованої на ALK, надзвичайно важливою [487]. До цього моменту було виявлено різні мутації ALK, які індукують стійкість до інгібіторів ALK. Наприклад, місенс-мутація ALK F1174V призводить до стійкості до церитинібу, але демонструє чутливість до алектинібу, тоді як мутація ALK I1171S призводить до стійкості до

алектинібу, але демонструє чутливість до церитинібу. Крім того, мутація ALK F1245C викликає резистентність до інгібітора ALK першого покоління, кризотинібу, тоді як G1202R є найбільш часто спостережуваною мутацією в пухлинах, які стали стійкими до ALK ІТК другого покоління [628].

FISH та ІГХ, які є найпоширенішими методами аналізу ALK, не можуть визначити конкретний варіант транслокації. Існує ряд перебудов ALK, які включають різні гени-партнери та численні точки розриву. Певні варіанти транслокації можуть проявляти відмінні біохімічні характеристики та відрізнятися за механізмами розвитку стійкості до ІТК [219]. NGS аналіз генних перебудов є складним процесом. Існують аналізи на основі ДНК, які секвенують інтронні ділянки аналізованих генів. Ці тести NGS включають відносно великі ділянки геному. Існують також тести NGS на основі РНК, які використовують комплементарну ДНК як шаблон. Ці тести розроблені спеціально для виявлення злиття генів і демонструють високу ефективність у діагностиці активних транслокацій генів [104]. У поточному дослідженні методом NGS на основі ДНК ми виявили 1 випадок транслокації EML4 (ехон 6) – ALK (ехон 20). Даний варіант транслокації спостерігали у чоловіка молодше 60 років, який ніколи не палив. Наше дослідження було ретроспективним. На момент рецидиву захворювання мутаційний профіль даного пацієнта був невідомим, тому для лікування застосовували хіміотерапію на основі платини. Загальна виживаність пацієнта склала менше 1,5 років.

Мутації KRAS виявляються приблизно в 27,5 % НДКРЛ. Найчастіше зустрічаються підтипи G12C (40 %), G12V (19 %) та G12D (15 %). Частота мутацій KRAS становить 37,2 % для аденокарцином та 4,4 % – для плоскоклітинних карцином і суттєво залежить від статусу паління. Чим більша кількість пачко-років, тим частіше діагностують мутацію KRAS, особливо підтип G12C, тоді G12D є найпоширенішим варіантом у пацієнтів, які ніколи не палили [163, 247].

Досягнуто значного прогресу у таргетній терапії найпоширенішої мутації KRAS, G12C. Нещодавно були схвалені перші інгібітори KRAS G12C – соторасіб

та адаграсіб. На жаль, для інших підтипів не розроблено таргетної терапії. Це означає, що для ефективного лікування пацієнтів з НДКРЛ необхідне молекулярне тестування для визначення підтипу мутації KRAS [116, 117]. У нашому дослідженні мутацію KRAS було виявлено у 7 із 42 пацієнтів. Серед них 3 пацієнти мали підтип KRAS G12C і були потенційними кандидатами для таргетної терапії. Варто зазначити, що соторасіб та адаграсіб в Україні досі не схвалені до використання, тому хіміотерапія залишається єдиним варіантом лікування у пацієнтів з рецидивом захворювання та метастатичними стадіями НДКРЛ.

Тестування BRAF є, ймовірно, найпростішим аспектом молекулярного аналізу НДКРЛ, оскільки всі дієві мутації BRAF виявляються в одній гарячій точці. Заміну BRAF V600E вперше виявили в меланомах, що призвело до створення цільової терапії на основі вемурафенібу та дабрафенібу [80]. Не зважаючи на те, що заміни BRAF V600E представляють більше половини меланом шкіри, їх поширеність у неплоскоклітинному НДКРЛ є відносно низькою і становить 1–2 %. Разом з V600E існує кілька рідкісних типів мутацій, які впливають на кодон 600 або на сусідні позиції та можуть виявляти чутливість або резистентність до цільового лікування BRAF. Ці не поширені мутації складно ідентифікувати існуючими ПЛР-тестами, що робить неможливим ретельну клінічну оцінку хворого на НДКРЛ [321].

Пацієнти з мутацією BRAF V600E добре реагують на лікування дабрафенібом і вемурафенібом. Проте монотерапія інгібіторами BRAF призводить до швидкого розвитку резистентності через реактивацію шляху MEK, тому наразі стандартним підходом є комбіноване використання інгібіторів BRAF V600E та інгібіторів MEK. Найбільш ефективними терапевтичними режимами є комбінування дабрафенібу з траметинібом [255] та енкарафенібу з бініметинібом [513]. У пацієнтів з НДКРЛ зрідка зустрічаються непоширені мутації BRAF, такі як BRAF p.N486_P490del. В поодиноких випадках з практики автори описують досвід застосування існуючих інгібіторів BRAF та MEK, але наразі схваленої таргетної терапії не існує [484].

На нашу думку, поточне дослідження мало суттєві обмеження, такі як незначна кількість пацієнтів, панель NGS для діагностики лише 10 мутацій та низька кількість жінок у досліджуваній когорті. Проте, це дослідження дає цінні дані про генетичний профіль пацієнтів Сумщини, які разом із даними інших регіонів могли б стати базою, яка містить статистично достовірні дані про мутаційний профіль хворих на НДКРЛ, що проживають в Україні. Наразі не існує жодної публікації, яка б висвітлювала ці дані.

На перебіг раку та виживаність пацієнтів впливають не лише драйверні мутації, але мутації в ключових генах, таких як TP53, що розташований на 17 хромосомі людини та кодує відповідний білок p53. Його основними функціями є підтримка стабільності геному і пригнічення канцерогенезу [285]. Діючи як активатор транскрипції генів, p53 зв'язується з певними послідовностями ДНК та регулює клітинний цикл. Завдяки непрямим механізмам p53 відіграє роль головного регулятора клітинного метаболізму та є ключовим метаболічним датчиком [590]. У відповідь на пошкодження ДНК або інші типи подразників, включаючи метаболічний або рибосомальний стрес, p53 зазнає пострасляційних модифікацій. Такі зміни у структурі білка дозволяють активувати гени, які відновлюють пошкоджену клітину або піддають її програмованій клітинній загибелі [192].

Мутація гена TP53 призводить до негативної регуляції та втрати функції p53 дикого типу, який має захисну дію. У результаті мутантний p53 демонструє пухлиногенні властивості та стимулює пухлинну прогресію та метастазування [97, 459].

Сурогатним маркером, який дозволяє визначити мутацію у гені TP53, є експресія білка p53. У минулому імуногістохімічна інтерпретація експресії p53 ґрунтувалася на відсотку забарвлених ядер пухлинних клітин із різними пороговими значеннями в діапазоні від 5 до 10 % [367]. Однак сучасний підхід враховує відсоток позитивно забарвлених клітин та інтенсивність фарбування. Крім того, враховуються три варіанти фарбування: гіперекспресія, повна відсутність експресії та цитоплазматична експресія. Такий підхід дозволяє

виявити мутації в гені TP53 з точністю до 95 % і охоплює усі можливі варіанти мутації цього гена [282].

Мутації у гені TP53 та порушення регуляції білка p53 характерні для багатьох злоякісних новоутворень, включаючи НДКРЛ. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що мутантний p53 корелює з низькою виживаністю та несприятливими результатами лікування хворих на рак легень [172, 600]. Відновлення структури білка p53 та активації сигнального шляху p53, навпаки, пригнічує канцерогенез [156, 520].

Останні дослідження демонструють, що мутація в гені TP53 не впливає на виживаність пацієнтів з аденокарциномами легень. І навпаки, пацієнти з плоскоклітинними карциномами легень демонструють напрочуд тривале виживання, що обумовлено принципово різними шляхами пригнічення і активації [655]. Глибокі знання, пов'язані з впливом p53 на виживання та прогресування аденокарциноми та плоскоклітинного раку легень, дозволять розробити цільовий терапевтичний підхід, що потенційно призведе до покращення результатів лікування пацієнтів.

Мутація у гені TP53 є однією із найчастіших при НДКРЛ. Мутантний TP53 більш поширений у плоскоклітинних карциномах (~77 %), ніж аденокарциномах (~47 %) [619]. У поточному дослідженні поширеність мутації у гені TP53 становила 45,2 % для НДКРЛ, 26,3 % для аденокарцином та 73,7 % для плоскоклітинних карцином легень. Пацієнти з плоскоклітинними карциномами та мутантним p53 мали кращу безрецидивну виживаність, ніж пацієнти з диким типом p53. Для аденокарцином різниця у виживаності між пацієнтами з різними типами p53 була не достовірною.

Традиційно вважається, що пацієнти з мутацією в гені TP53 мають несприятливі клінічні результати здебільшого через резистентність до хіміотерапії на основі платини. Проте, останні дослідження свідчать, що p53 відіграє різні біологічні ролі у виживаності пацієнтів з аденокарциномами і плоскоклітинними карциномами та має різне прогностичне значення [547].

Ізольований вплив мутації в гені TP53 не вважається прогностичним фактором виживаності у хворих на НДКРЛ. Все більше уваги приділяється поєднаному впливу мутацій (ко-мутаціям) [654]. Залежно від гістологічного варіанта пухлини легень мають різний мутаційний ландшафт. Для аденокарцином найбільш поширеними є поєднання мутації в гені TP53 та класичних мутацій, таких як ALK, EGFR, RET і BRAF. Плоскоклітинні карциноми, що несуть мутантний p53, частіше асоційовані з більш рідкісними мутаціями, такими як CSMD, TTN, RYR2, DNAH5 та LRP1B. Ко-мутації мають потужний вплив на канцерогенез і є основними детермінантами клінічної, молекулярної гетерогенності та низької виживаності хворих на НДКРЛ [474, 496].

Результати метааналізу, виконаного Qin et al. [444], продемонстрували, що частота ко-мутацій значно відрізняється залежно від географічного регіону. Наприклад, поширеність ко-мутацій TP53 та EGFR в європейській популяції становить 25,91 %. В азіатській популяції цей показник значно вищий і досягає 60 %. Shajani-Yi et al. [481] встановили, що в Нідерландах лише кожний десятий пацієнт з мутацією EGFR має ко-мутацію з геном TP53. Основними факторами низької виживаності у пацієнтів з ко-мутаціями є геномна нестабільність та нечутливість до таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази. Ймовірно, кількість ко-мутацій в досліджуваній нами когорті була низькою, тому достовірної різниці у виживаності пацієнтів з мутантним та диким типом TP53 не було помічено.

Найбільш неочікуваними виявилися результати, які ми отримали при вивченні впливу мутації в гені TP53 на виживаність пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень. Було встановлено, що пацієнти з мутантним p53 мають кращу безрецидивну виживаність. Дану невідповідність можна було б пояснити малою вибіркою і неможливістю отримання статистично достовірних результатів. Проте, Fan et al. [148] отримали подібні результати під час дослідження 487 пацієнтів з I–III стадіями плоскоклітинних карцином легень.

Мутантний p53 визнаний незалежним предиктором загальної виживаності і фактором сприятливого прогнозу.

Незважаючи на те, що мутація в основному гені-супресорі повинна мати катастрофічні наслідки, вплив на виживаність є дуже неоднозначним. Можливо саме тому мутаційний статус гена TP53 не беруть до уваги під час клінічної оцінки пацієнтів з НДКРЛ. Результати, які ми отримали у поточному дослідженні, дозволяють погодитися із висновками Zengin et al. [644], які встановили, що мутація у гені TP53 в аденокарциномах та плоскоклітинних карциномах пов'язана з принципово різними шляхами пригнічення та активації. Пацієнти з плоскоклітинними карциномами легень мають більшу поширеність мутації TP53. Однак наявність цієї мутації не завжди впливає на прогноз.

Канцерогенний вплив куріння призводить до утворення аддуктів ДНК, які, у свою чергу, порушують функцію різних генів. Хромосомні аномалії в плоскоклітинних карциномах призводять не тільки до порушення регуляції клітинного циклу (TP53, RB1, CDKN2A, MYC), але також впливають на шляхи диференціювання клітин плоского епітелію (NOTCH, SOX2, TP63), посилюють онкогенну передачу сигналів через шляхи RAS і PI3K, а також виступають в ролі епігенетичних регуляторів (KMT2D, NSD1, KDM6A). На плоскоклітинну карциному легень впливає широкий спектр патологічних біологічних шляхів, тому втрату функції p53 через мутацію гена TP53 не можна вважати провідною детермінантою виживаності пацієнтів [447].

Ми вважаємо, що основним поясненням кращої виживаності пацієнтів з мутацією в гені TP53 є недосконала система оцінювання мутації TP53. До втрати функції гена TP53 можуть призводити усічені мутації, делеції та місенс-мутації. Місенс-мутація є найпоширенішим варіантом мутації гена TP53. Точкова мутація призводить до заміни нуклеотиду та утворення кодону, що починає синтезувати нову амінокислоту. Наслідком цього процесу є зміна у структурі білка. Однак не всі місенс-мутації призводять до значних змін білка p53. Амінокислоту можна замінити амінокислотою з дуже порівнянними хімічними властивостями, що дозволяє білку продовжувати нормально

функціонувати; це називається нейтральною, «мовчазною» або консервативною мутацією. Крім того, заміна амінокислоти може відбутися в частині білка, яка не впливає істотно на його вторинну структуру або функцію. У результаті ми маємо мутацію гена TP53, але p53 зберігає свою захисну дію [262].

Частина мутантних білків зберігають функцію білка p53 дикого типу. Наприклад, усічені мутації гена Trp53 призводять до експресії білка, що зберігає здатність індукувати апоптоз. З іншого боку, мутантний білок може зберегти здатність індукувати старіння клітини та зупиняти клітинний цикл, проте має дефекти індукції апоптозу. Отже, мутація в гені TP53 не обов'язково пов'язана з повним порушенням функції білка p53 [601].

Останніми роками все більше наукових робіт присвячується вивченню прогностичного значення мутації гена TP53. Застосовується новий підхід, що отримав назву еволюційна дія p53 (EAp53) і базується на теорії про вплив точкових мутацій на здоров'я людини в короткостроковій перспективі та на процес еволюції в довгостроковій перспективі. EAp53 вважається найбільш точним прогностичним методом, що дозволяє стратифікувати місенс-мутації TP53 високого (бал EAp53 >75) та низького ризику (бал EAp53 ≤75). Мутації TP53 високого ризику призводять до порушення функції білка p53 і мають негативне прогностичне значення. Мутації TP53 низького ризику, навпаки, не призводять до втрати функції білка p53 і вплив на виживаність є аналогічним p53 дикого типу [258].

Дана теорія знайшла підтвердження у кількох дослідженнях. Zhao et al. [664] оцінювали прогностичне значення EAp53 у пацієнтів з I стадією аденокарциноми легень. Нижчу БРВ та ЗВ мали пацієнти з EAp53 високого ризику мутантного TP53. З іншого боку, у пацієнтів з НДКРЛ, що мали мутації EAp53 низького ризику ризик смерті був нижчим на 70 % та 48 %, ніж у пацієнтів з EAp53 високого ризику або диким типом p53 відповідно. Jiang et al. [238] отримали аналогічні результати, які вказували на негативний вплив мутації високого ризику EAp53 на ЗВ у хворих на мНДКРЛ.

Отже, прогноз у пацієнтів з НДКРЛ значною мірою залежить від типу мутації, яка виникла у гені TP53. Єдиним методом, який дозволяє визначити тип мутації TP53, є секвенування наступного покоління. Алгоритм EAr53 дозволяє визначити мутації високого та низького ризику, які по-різному впливають на виживаність. Важливим обмеженням поточного дослідження є відсутність молекулярно-генетичного дослідження зразків пухлинної тканини, яке б включало дослідження гена TP53. Ми вважаємо, що основною причиною кращого прогнозу у пацієнтів з мутацією в гені TP53 було переважання пацієнтів з мутаціями гена TP53 низького ризику. Секвенування наступного покоління та застосування підходу EAr53 може забезпечити прийняття більш ефективних клінічних рішень щодо прогнозування виживаності пацієнтів з НДКРЛ.

Як і для НДКРЛ, TP53 є геном-супресором та головним гравцем, відповідальним за канцерогенез в грудній залозі. Діючи як фактор транскрипції, білок p53 бере участь у багатьох клітинних процесах, включаючи репарацію ДНК, контроль клітинного циклу, аутофагію, апоптоз та старіння. Поліморфізм гена TP53 забезпечує адаптацію до різних умов середовища, таких як холод, голод, гіпоксія та впливає на фертильність і тривалість життя [563].

Мутації в гені TP53 реєструють у близько 30 % хворих на РГЗ [196, 480]. Вони можуть бути обумовлені різними факторами. Найбільш важливим серед них є дефекти відновлення та пошкодження ДНК, що є наслідком впливу тютюнопаління, надмірного ультрафіолетового випромінювання, іонізуючого випромінювання та хімічних канцерогенів [259]. Мутації в генах BRCA1 та BRCA2, що відповідають за відновлення пошкодженої ДНК, також підвищують ризик виникнення мутації TP53 [159]. Деякі генетичні синдроми, такі як Лі-Фраумені обумовлюють наявність спадкових мутацій TP53, що в свою чергу збільшує ризик захворюваності на РГЗ [197]. До інактивації або деградації білка p53 та втрати його функції може призвести інфікування вірусом папіломи людини [84]. Нестабільність гена TP53 може бути наслідком епігенетичних модифікацій та окислювального стресу [370]. Навіть гормон естроген оцінюють як потенційно небезпечний фактор, оскільки внаслідок його проліферативного впливу на

епітеліальні клітини грудної залози під час активного поділу клітин зростає ймовірність виникнення спонтанної мутації [509].

У численних дослідженнях було продемонстровано, що мутація у гені TP53 є фактором несприятливого прогнозу, особливо при її розташуванні в ділянках, кодованих ДНК-зв'язуючими доменами. Втрата функції супресора пухлини обумовлює стійкість до медикаментозної терапії, метастазування та прогресію захворювання [323, 483, 657]. Однак РГЗ є складним захворюванням з унікальними і на перший погляд парадоксальними біологічними механізмами, характерними для кожного окремого підтипу. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що мутація в гені TP53 є предиктором ефективності терапії трастузумабом [303]. Базуючись на цих висновках, оцінювання статусу TP53 може впливати на вибір терапевтичної тактики. На даний момент визначення мутації в гені TP53 не є рутинною практикою. Проте в наукових джерелах з'являється все більше повідомлень про прогностичне значення даної мутації. Найбільш сучасним та високоефективним методом для виявлення мутації гена TP53 є секвенування наступного покоління, яке дозволяє дослідити цілі інтрони та екзони, визначити спектр мутацій, її локалізацію та пов'язані з цим втрату функції або посилення функції білка p53 [51]. Складна інтерпретація отриманих результатів та висока вартість молекулярно-генетичного профілювання змушує використовувати більш доступне ІГХ дослідження. Armbruster et al. [43] порівнювали ефективність секвенування наступного покоління та ІГХ для оцінювання мутаційного статусу TP53. Автори дійшли висновків, що за допомогою сурогатного ІГХ маркера білка p53 із точністю 96,2 % та специфічністю 100 % можна визначити наявність мутації.

У поточному дослідженні ми встановили, що більшість пацієнток з метастатичним HER2-позитивним РГЗ мають мутацію гена TP53. Було виявлено залежність між гормональним статусом пухлини, застосовуваною лікувальною схемою та типом TP53. Зокрема, пацієнти з диким типом TP53, що використовували монотерапію трастузумабом, та ті, що приймали комбінацію трастузумабу з хіміотерапією, не мали достовірної різниці у загальній

виживаності. Проте, при наявності мутації гена TP53 пацієнти, що отримували комбіновану терапію, мали значно кращу виживаність. Дослідження виживаності пацієнтів залежно від гормонального статусу пухлини продемонструвало протилежну картину. У пацієнтів з диким типом TP53 достовірно кращу загальну виживаність мали HR+/HER2+ пацієнти, водночас як у осіб з мутантним TP53 не помічено різниці у виживаності між HR+/HER2+ та HR-/HER2+ пацієнтами.

Білок p53 значною мірою залучений у біологічні процеси, що призводять до канцерогенезу у грудній залозі. Його основними ефектами є: 1) зупинка поділу клітини у відповідь на пошкодження ДНК [140]; 2) стимуляція репарації пошкодженої ДНК шляхом посилення регуляції генів, відповідальних за репарацію основ та нуклеотидів [550]; 3) стимуляція клітинного апоптозу, якщо пошкодження ДНК значні і репарація неможлива [335]; 4) регуляція генів, залучених в окисне фосфорилування, гліколіз та антиоксидантний захист [165]; 5) індукція клітинного старіння [363]; 6) модулювання протипухлинної імунної відповіді [77] та пригнічення ангіогенезу [98]. Мутація гена TP53 призводить до порушення вищевказаних функцій, тому наслідки для організму пацієнта повинні бути катастрофічними. Проте, застосування медикаментозної терапії вносить корективи у природній перебіг біологічних процесів та обумовлює парадоксальні результати.

У численних дослідженнях було продемонстровано негативний вплив мутації TP53 на виживаність хворих на РГЗ [126, 611]. Проте, залежно від молекулярного підтипу частота мутації в гені TP53 та клінічні наслідки значно відрізняються. Загалом близько 50 % випадків раку грудної залози асоційовані з мутацією гена TP53. У пацієток з HER2-позитивним підтипом поширеність мутації значною мірою залежить від патологічної стадії і досягає 60–73 % у пацієнтів з метастатичною хворобою [326].

У поточному дослідженні мутацію гена TP53 було підтверджено у 64,1 % зразків пухлинної тканини. Було встановлено, що пацієнтки з мутацією гена TP53, що приймали комбінацію трастузумабу з хіміотерапією, мали кращу виживаність. Стандартною схемою для лікування метастатичного HER2-

позитивного РГЗ є поєднання моноклональних антитіл до HER2 (трастузумабу, пертузумабу) та таксанів (паклітакселу або доцетакселу) [76]. Таксани діють як засоби проти мікротрубочок. Ці терапевтичні препарати стабілізують існуючі мікротрубочки, посилюють активність димерів тубуліну та пригнічують їх розкладання. Усі разом ці фактори обумовлюють підвищену стабільність мікротрубочок, спотворення мітотичних веретен та зупинку клітинного циклу на фазі G2/M. Після того як аномальні та пошкоджені клітини визнають свою нездатність відновити мітоз, вони піддаються запрограмованій клітинній загибелі [27].

Отже, чутливість до таксанів значною мірою залежить від роботи мікротрубочок і формування веретена поділу. У пацієнтів з диким типом гена TP53 білок p53 ініціює зупинку клітинного циклу, що робить клітину нечутливою до таксанів. Мутація у гені TP53 призводить до експресії білка p53 з втраченими функціями. Мітоз в атиповій клітині продовжується, тому таксани, впливаючи на мікротрубочки, призводять до мітотичної катастрофи і масивної індукції апоптозу. Клінічними ознаками даного ефекту є зменшення первинної пухлини і метастазів та покращення загальної виживаності пацієнтів.

Для лікування локально поширеного HER2-позитивного РГЗ широко застосовують антрацикліни. Цікаво, що у пацієнтів з диким типом TP53 антрацикліни викликають зупинку росту клітин та їх старіння. На відміну від таксанів, для яких характерний розвиток апоптозу, клінічний ефект від даної групи препаратів розвивається більш повільно [58].

Наше дослідження продемонструвало, що дикий тип TP53 найбільш поширений у гормон-позитивних пухлинах. Гормон естроген може пригнічувати опосередковану білком p53 апоптичну відповідь. У пухлинах з диким типом TP53 це призводить до старіння клітин і резистентності до подальшого лікування. В гормон-негативних пухлинах з мутантним TP53, навпаки, накопичення генетичних альтерацій призводить до мітотичної катастрофи і кращих клінічних результатів [108].

Bakhtiar et al. [53] продемонстрували, що у гормон-позитивних та гормон-негативних пацієнтів з мутацією гена TP53, які отримують неоад'ювантну хіміотерапію для лікування раннього РГЗ, на 56 % частіше спостерігають повні патологічні відповіді. У поточному дослідженні брали участь пацієнти з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, проте довшу загальну виживаність мали пацієнти з мутацією TP53, незалежно від гормонального статусу. Отже, загальна виживаність HR+/HER2+ пацієнтів становила 21,6 міс. для дикого типу проти 34,2 міс. для мутантного типу TP53. Для HR-/HER2+ різниця у виживаності була ще більш вражаючою і становила 13,0 міс. для дикого типу та 31,2 міс. для мутантного TP53.

Дане дослідження мало кілька важливих обмежень. Для визначення статусу гена TP53 використовували ІГХ дослідження, яке не дозволяє оцінити підтип мутації та її локалізацію. Ми не враховували застосовувану гормональну терапію та тривалість терапії трастузумабом. Втім, нам вдалося ідентифікувати категорію осіб, яка отримує максимальну користь при лікуванні трастузумабом залежно від статусу гена TP53.

Системна хіміотерапія, променева терапія, персоналізована імунотерапія та таргетна терапія подовжили ЗВ хворих з мНДКРЛ та мРГЗ. Незважаючи на покращення клінічних результатів, у частини пацієнтів не вдається досягти тривалого контролю над захворюванням. У цій ситуації пошук нових біомаркерів, що можуть стати мішенню для таргетної терапії, є першочерговим завданням [293]. Підходи, які зосереджені на впливі на пухлинне мікрооточення та подолання імунологічної резистентності, вважаються найбільш перспективними для покращення контролю над захворюванням та подовження загальної виживаності.

Серед клітин пухлинного мікрооточення найбільш потужні імуносупресивні властивості мають пухлиноасоційовані макрофаги, що за характеристиками відносяться до фенотипу M2. Ці клітини стимулюють ангіогенез, пухлинний ріст та поширення в інші органи. Макрофаги M2 здатні продукувати інгібіторні цитокіни (TGFβ1 та IL10), стимулювати ангіогенез через

продукцію VEGF та пригнічувати протипухлинні властивості інших імунних клітин [620]. Отже, інгібування макрофагів M2 є точкою фокусування багатьох науковців [107, 369].

Новою потенційною точкою впливу на макрофаги M2 є сигнальний білок та активатор транскрипції 6 (STAT6). STAT6 – це білок, що кодується відповідним геном STAT6, розташованим на хромосомі 12q13.3-q14.1 та належить до транскрипційних факторів сімейства STAT. Негативний вплив на виживаність пацієнтів полягає у передачі сигналів IL-4/STAT6 та збільшенні кількості макрофагів M2 [158]. STAT6 експресує багато пухлин. Здебільшого гіперекспресія STAT6 асоційована з радіорезистентністю та імуносупресією [449]. Pastuszak-Lewandoska et al. [427] встановили, що гіперекспресія STAT6 спостерігається у 54 % пацієнтів з НДКРЛ. Рівень експресії вищий в плоскоклітинних карциномах легень, ніж в аденокарциномах. Важливо, що активація транскрипційного фактора STAT6 в макрофагах пов'язана з поляризацією в напрямку M2-типу. Макрофаги M2 тісно взаємопов'язані з іншими клітинами пухлинного мікрооточення. Зокрема, ефекторні Т-клітини (CD8+) та регуляторні Т-клітини (Treg) разом з макрофагами M2 забезпечують створення імунного ландшафту, який впливає на виживаність хворих на НДКРЛ [49].

STAT6 сприяє прогресуванню багатьох типів злоякісних пухлин, включаючи РГЗ [466], підшлункової залози [638], колоректальний рак [298] та рак легень [187]. STAT6 стимулюється IL-4 та IL-13, внаслідок чого відбувається активація Т-хелперів типу 2 (Th2) та змінюється пухлинне мікрооточення [253]. Крім того, активація сигнального шляху JAK/STAT призводить до транслокації специфічного протеїну до ядра та транскрипції генів Fizz1, які відповідають за збільшення популяції макрофагів M2 [515].

Наше дослідження продемонструвало, що клітини НДКРЛ активно експресують STAT6. У 50 % випадків спостерігається гіперекспресія. Ми встановили, що STAT6 корелює з гістологічними варіантами НДКРЛ та статтю пацієнтів. Дослідження експресії імунних клітин в пухлинному мікрооточенні

залежно від гістологічних варіантів НДКРЛ продемонструвало достовірно більшу кількість макрофагів M2 у стромі плоскоклітинних карцином. Це підтверджує теорію про стимулюючий вплив STAT6 на поляризацію макрофагів.

Механізми поляризації макрофагів M2 детально вивчалися деякими авторами. Зокрема, Zhou et al. [666] встановили, що важливе значення у передачі сигналів IL-4 та збереження стабільності STAT6 має фактор некрозу пухлини рецептор-асоційований фактор 6 (TRAF6). TRAF6 діє як позитивний регулятор поляризації макрофагів M2. Крім того, інгібування шляху HIF1 α /NF- κ B внаслідок активуючого впливу крүппелеподібного фактора 4 (Krüppel-like factor 4-KLF4) на STAT6, обумовлює блокування активації макрофагів M1 та стимулює поляризацію макрофагів M2 [316].

На початкових стадіях розвитку пухлини макрофаги проявляють протипухлинні властивості. Вони знищують пухлинні клітини безпосередньо або залучають для цього інші імунні клітини. STAT6 діє як ключовий транскрипційний фактор, який призводить до домінування в пухлинному мікрооточенні цитокінів Т-хелперного типу 2 (Th2) та зрушення імунної системи до гуморального стану. В свою чергу ослаблення цитотоксичної відповіді, пов'язаної з ефектами Th1, супроводжується прогресуванням пухлини та метастазуванням [340]. Цікаво, що в експерименті на мишачих моделях, тварини без експресії STAT6 мають стійкість до деяких типів злоякісних пухлин, включаючи рак простати [248] та грудної залози [229]. Такі тварини візуально нічим не відрізняються від інших, проте мають схильність до нейтрофілії [552] та вищої кількості прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α , макрофагального запального білка-2 та IL-6 [291]. Враховуючи захисний ефект дефіциту STAT6 та відсутність значних імунологічних та лабораторних зрушень у піддослідних тварин, STAT6 виглядає як приваблива мішень для таргетної терапії раку.

У поточному дослідженні ми вивчали імунні фенотипи аденокарцином і плоскоклітинних карцином та їх зв'язок із метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли. Caruana et al. [78] описали три імунних фенотипи солідних

пухлин, базуючись на просторовому розподілі CD8⁺ лімфоцитів. Фенотип імунної пустелі відображає відсутність протипухлинного імунітету, оскільки клітини CD8⁺ відсутні в пухлинних острівцях та стромі. Основними факторами, які призводять до появи такого фенотипу, може бути низьке мутаційне навантаження та недостатня презентація або вивільнення пухлинного антигена. У зразках із фенотипом імунне виключення клітини CD8⁺ активно інфільтрують перитуморальну строму, але не досягають пухлинних острівців. Низький рівень хемокінових рецепторів та недостатність хемокінів і цитокінів призводять до порушення механізмів рекрутингу CD8⁺ у пухлинні острівці [36].

Запальний імунофенотип асоційований з високою інфільтрацією пухлинних острівців та стромі клітинами CD8⁺. У поточному дослідженні ми встановили, що для зразків аденокарцином найбільш характерним є запальний фенотип без метастазування у ЛВ, водночас як у зразках плоскоклітинних карцином найчастіше спостерігається фенотип імунного виключення з метастазуванням в ЛВ. Враховуючи сильний зв'язок між експресією STAT6 та кількістю макрофагів M2 в стромі плоскоклітинних карцином, ми підозрюємо їх стимулюючий вплив на поширення пухлини в ЛВ. У одному із досліджень, де оцінювали вплив STAT6 на пухлинне мікрооточення та метастазування у ЛВ в пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози, були отримані аналогічні результати [518].

Ми встановили, що у жінок низька експресія STAT6 спостерігається частіше, ніж у чоловіків. Крім того, у 87,5 % зразків, що належали жінкам, був зареєстрований запальний фенотип з високою інфільтрацією CD8⁺ пухлинних острівців та стромі. Це дозволяє припустити позитивний вплив низької експресії STAT6 та високої експресії CD8⁺ на виживаність у жінок.

В науковій літературі відсутні дані про зв'язок між експресією STAT6, імунними фенотипами пухлинного мікрооточення та статтю пацієнтів. Проте, у кількох публікаціях автори дійшли висновків про вищий рівень запалення в дихальних шляхах у жінок. Zhao et al. [659] встановили наявність статевих відмінностей між впливом IL-33, індукованого STAT6, на рівень запалення

у дихальних шляхах. Посилене запалення у жінок пов'язане з більшим виробництвом IL-13, що є ефекторним цитокином IL-33. Ray et al. [452] підтверджують, що еозинофільне запалення більш характерне для жінок і пов'язане з активацією альвеолярних макрофагів.

Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що жіноча стать, високий рівень експресії CD8⁺ в пухлинних острівцях та низька експресія STAT6 асоційовані з кращою БРВ. В свою чергу, предикторами високої ЗВ є жіноча стать, низька експресія CD163⁺ в стромі, висока експресія CD8⁺ в пухлинних острівцях та низька експресія STAT6.

Висока експресія STAT6 асоційована з негативним прогнозом для багатьох типів раку, включаючи лімфому Годжкіна [627], орофарингеальну карциному [289], гостру мієлоїдну лейкемію [331] та первинну лімфому центральної нервової системи [373]. Даних про вплив STAT6 на виживаність пацієнтів з НДКРЛ надзвичайно мало. Faida et al. [146] встановили, що активація білків STAT призводить до антиапоптозних реакцій, неконтрольованої клітинної проліферації та ангиогенезу. Усі разом ці фактори чинять негативний вплив на виживаність хворих на рак легень. Yu et al. [639] на мишачій моделі раку легень досліджували протипухлинний та антиметастатичний ефект хітинази 3-подібної 1 (Chi3L1). Гальмівний ефект цього гуманізованого антитіла був пов'язаний із впливом на STAT6-залежну поляризацію макрофагів M2. Даний експеримент продемонстрував, що блокування STAT6 є потенційним перспективним напрямком таргетної терапії раку легень.

Транскрипційні фактори відіграють важливу роль у нормальному розвитку грудної залози і можуть бути перспективними біологічними маркерами у визначенні резистентних до трастузумабу пацієнтів [461]. Вони локалізуються в цитоплазмі та регулюють основні клітинні функції, включаючи проліферацію, виживання та диференціацію [181]. Ген STAT6 продукує білки, які відіграють центральну регуляторну функцію у експресії генів. STAT6 забезпечує як фізіологічний розвиток грудної залози, так і бере участь у канцерогенезі. Разом із естрогеном та прогестероном даний транскрипційний фактор сприяє

нормальному розвитку грудної залози в пубертатному періоді. Під час першого триместру вагітності у відповідь на стимулюючий вплив IL-4 та IL-13, що належать до цитокінів Th2, STAT6 стимулює альвеолярну проліферацію та диференціацію [614]. Крім того, STAT6 забезпечує баланс між цитокінами Th1 та Th2. Зрушення в сторону Th2 асоційовано з пухлиноутворенням, інвазивним ростом та метастазуванням. Дисрегуляція STAT6 призводить до розвитку імуносупресивного мікрооточення та імунного уникнення [667].

Гіперекспресія STAT6 негативно впливає на виживаність хворих на рак легень [83], меланому [630], рак шлунка [123], рак яєчників [52] та РГЗ [668]. Здебільшого прогресування захворювання пов'язують зі стимулюючим впливом STAT6 на поляризацію макрофагів до фенотипу M2 та підвищенням метастатичного потенціалу. Проте, вплив втрати STAT6 на виживаність пацієнтів та ефективність терапії моноклональними антитілами проти HER2 залишається невизначеним. Останні дослідження свідчать, що близько 10 % HER2-позитивних пацієнтів несуть мутацію у гені STAT6, яка призводить до втрати експресії STAT6 [279].

Ми встановили, що низька експресія STAT6 асоційована із високодиференційованими пухлинами та відсутністю метастазів у регіонарних ЛВ. Крім того, було виявлено, що у більшості пацієнтів з негативною експресією STAT6 відповіддю на лікування була прогресія захворювання. Пацієнти з негативною експресією STAT6 мали достовірно гіршу ВБП та ЗВ.

Під час періоду спостереження у 72 (92,3 %) хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ було зареєстровано прогресування захворювання. Проте, варто зазначити, що у 70 (89,7 %) пацієнтів у процесі лікування було досягнуто стабілізації захворювання, часткової відповіді чи навіть повної радіологічної відповіді. Лише у 8 (10,3 %) пацієнтів первинною відповіддю на лікування була прогресія захворювання, що вказує на резистентність до медикаментозної терапії. Цікаво, що у 7/8 (85,7 %) пацієнтів було підтверджено негативну експресію STAT6. Усі пацієнти досліджуваної когорти отримували трастузумаб,

тому ми вважаємо, що негативна експресія STAT6 може бути потенційним біомаркером резистентності до трастузумабу.

У науковій літературі ми виявили значну кількість досліджень, у яких вивчалось прогностичне значення STAT3 [96, 237]. Проте повідомлень про роль STAT6 у хворих на РГЗ була дуже обмежена кількість. Частина досліджень були зосереджені на клітинних лініях РГЗ. Yan et al. [623] встановили, що надмірна експресія miR-1207-5p пов'язана зі зниженням експресії STAT6, який, у свою чергу, контролює клітинний цикл шляхом націлювання на CDKN1A і CDKN1B та забезпечує пригнічення пухлинного росту. Parageorgis et al. [421] оцінювали вплив нокдаун рецептора IL-13 альфа 2, опосередкованого лентівірусом (IL13Ralpha2) на метастатичний потенціал клітин HUP і встановили, що пригнічення IL13Ralpha2 пов'язане з посиленням IL-13 опосередкованим фосфорилуванням STAT6 та зменшенням міграційної здатності метастатичних клітин. Ці дослідження підтверджують важливу роль STAT6 не лише у канцерогенезі та метастазуванні РГЗ, але і в регуляції клітинного циклу та апоптозу. У даних дослідженнях був продемонстрований несприятливий вплив гіперекспресії STAT6 на виживаність клітинних ліній РГЗ, проте вплив негативної експресії не був оцінений. У поточному дослідженні ми також спостерігали нижчу виживаність у пацієнтів з високою експресією STAT6 порівняно з пацієнтами з низькою експресією STAT6.

DiScala et al. [132] на культурі ізогенних клітинних ліній HER2-позитивного РГЗ вивчали наслідки втрати STAT6 шляхом нокаутування обох алелей цього гена. Після цього клітини піддавали впливу трастузумабу. Автори зробили висновок, що втрата STAT6 призводить до незалежного від закріплення росту та змін у генах, які регулюють трансформацію епітелію до мезенхіми та обумовлюють резистентність до трастузумабу. Результати даного дослідження пояснюють, чому у нашому дослідженні пацієнти з негативною експресією STAT6 мають найгіршу виживаність. У вищевказаному дослідженні автори повідомляють про втрату STAT6 у близько 3 % пацієнтів. Проте, у нашому дослідженні 9 % пацієнтів мали негативну експресію STAT6.

Oueslati et al. [415] виявили зв'язок між гіперекспресією STAT5a, STAT6, метастазуванням у лімфатичні вузли та низьким ступенем диференціації пухлини. Автори дійшли висновку, що коекспресія STAT5a, STAT6, рецепторів прогестерону та естрогена може бути біомаркером чутливості до гормональної терапії. Згідно з результатами даного дослідження 11 % пацієнтів не експресують STAT6.

У деяких дослідженнях було встановлено, що висока експресія мРНК STAT6 є предиктором кращої ВБП та ЗВ у хворих на РГЗ [596, 610]. Особливістю даних досліджень було застосування технології мікрочипів, яка здійснила революцію у вивченні ДНК та РНК, оскільки здатна оцінити всі варіації експресії генів та їх копій. STAT6 експресується у нормальних та ракових клітинах грудної залози та забезпечує опосередковану IL-4 індукцію апоптозу та інгібування росту в клітинах РГЗ [240]. На нашу думку, це підтверджує протективну дію STAT6, яка найкраще проявляється при низькій експресії STAT6. У проведеному нами дослідженні найкращу виживаність мали пацієнти з низькою експресією STAT6. Висока експресія STAT6, навпаки, була асоційована із гіршим прогнозом.

Механізми, які призводять до погіршення виживаності хворих на РГЗ, здебільшого пов'язані із стимулюючим впливом STAT6 на поляризацію макрофагів до типу M2, що призводить до активації ангіогенезу та метастазування, зокрема у регіонарні ЛВ [488, 672]. Останні дослідження свідчать, що застосування AGS-30 з метою пригнічення поляризації макрофагів до типу M2, пригнічує експресію STAT6, Ki67, VEGF та CD31. Як наслідок, інгібується пухлинний ріст та поширення [301].

Ми встановили, що експресія STAT6 не є незалежним прогностичним фактором виживаності досліджуваної когорти пацієнтів. Значно більше на виживаність впливають метастази у регіонарних ЛВ та експресія естрогенових рецепторів. Загалом рівень експресії STAT6, за виключенням негативної експресії, не визначає прогноз перебігу захворювання і повинен оцінюватися у комплексі з іншими факторами.

Дане дослідження мало деякі обмеження. Для виявлення мутації у гені та виявлення пацієнтів з негативною експресією STAT6 ми застосовували ІГХ, у той час як молекулярно-генетичне дослідження є більш інформативним. Крім того, ми не оцінювали вплив інших членів сімейства STAT на виживаність хворих з HER2-позитивним РГЗ та ефективність терапії трастузумабом.

За сучасними уявленнями важливу роль у канцерогенезі та метастазуванні відіграють молекулярні властивості ракових клітин та пухлинне мікрооточення, яке включає асоційовані з пухлиною макрофаги, фібробласти, стромальні клітини, В-клітини, Т-клітини, NK-клітини. Проте, ключову роль у прогресуванні захворювання відіграють асоційовані з пухлиною макрофаги [442]. Вони складають переважну більшість серед імунних клітин, що інфільтрують солідні пухлини. В деяких випадках, їх частка може досягати аж до 50 % від пухлинної маси. Асоційовані з пухлиною макрофаги активно продукують цитокіни та підвищують метастатичний потенціал злоякісного новоутворення [556].

Однією з найважливіших характеристик макрофагів є неоднорідність за функціями та фенотипом. Залежно від патологічної ситуації вони здатні поляризуватися на два типи: прозапальні (M1) та протизапальні (M2). Прозапальні макрофаги M1 продукують цитокіни, що знищують мікроорганізми та забезпечують притипухлинну дію. Протизапальні макрофаги M2 сприяють ремоделюванню сполучної тканини, пригнічують запальну реакцію та стимулюють ріст, пухлинну інвазію, метастазування в лімфатичні вузли та віддалені органи [633]. Поляризація макрофагів M1 відбувається за рахунок цитокінів Th1 (наприклад, фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерферону- γ (IFN- γ). Цитокіни Th2 (IL-13, IL-10, IL-4) забезпечують поляризацію макрофагів M2 [456].

Роль макрофагів у розвитку раку є неоднозначною, що обумовлено подвійною дією продукуваних ними цитокінів. Наприклад, позитивний ефект IFN- γ полягає у пригніченні неоангіогенезу та процесу метастазування пухлинних клітин. Водночас негативний вплив даного цитокіну може

проявлятися у порушенні процесу розпізнавання та знищення пухлинних клітин НК-клітинами, а також сприянні передачі антиапоптичних та проліферативних сигналів [245]. TNF, що забезпечує поляризацію макрофагів M1, стимулює протипухлинний імунітет шляхом активації CD8⁺ Т-клітин та НК-клітин. Проте, за певних обставин може підтримувати хронічне запалення та сприяти канцерогенезу [110].

Роль макрофагів у розвитку НДКРЛ також остаточно не з'ясована. Зважаючи на те, що ряд цитокінів володіє подвійними ефектами, макрофаги можуть як пригнічувати, так і стимулювати розвиток та метастазування раку легень.

Імуносупресивне мікрооточення має негативний вплив на перебіг раку легень. Протуморогенні макрофаги M2 перешкоджають інфільтрації імунних клітин та пригнічують протипухлинну імунну відповідь. Наслідком цих процесів є резистентність до застосовуваних методів терапії раку легень та низька виживаність [640]. У даному дослідженні ми оцінювали ступінь інфільтрації макрофагами M1 та M2 пухлинних островців і строми та вивчали прогностичну роль цих клітин у ВБП та ЗВ у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

Багато наукових досліджень присвячені вивченню загального рівня експресії макрофагів M1 та M2 та їх кореляції з виживаністю. Так, Garrido-Martin et al. [164] продемонстрували, що висока експресія макрофагів M1 в пухлинній тканині пов'язана з наявністю інтенсивного запального інфільтрату, що обумовлює кращі результати лікування. Sumitomo et al. [519] у своєму дослідженні оцінювали прогностичну роль макрофагів M2 в аспекті їх локалізації і дійшли висновку, що обидва високі рівні експресії в стромі та пухлинних островах асоційовані з поганою ВБП та ЗВ у хворих на НДКРЛ.

Ми вирішили, що більш доцільним є оцінювання загальних рівнів інфільтрації макрофагами M1 та M2, а також окремо інфільтрації строми та пухлинних островців. Ми помітили, що асоційовані з пухлиною макрофаги здебільшого зосереджувалися в стромі. Подібні висновки були зроблені іншими авторами, що досліджували пухлинне мікрооточення у хворих на НДКРЛ. Крім

того, у стромі переважали протуморогенні макрофаги M2, які мають схильність до накопичення в гіпоксичних ділянках з низькою васкуляризацією [451, 665].

Ми помітили, що чоловіки порівняно з жінками мають вищий рівень інфільтрації макрофагами M1 пухлинних острівців та стромі. Ймовірно, такі результати обумовлені значно більшою поширеністю паління у чоловіків, ніж у жінок. У нашому дослідженні курцями були 94 % чоловіків та 25 % жінок. Тютюновий дим сприяє підтриманню хронічного запалення шляхом інфільтрації нейтрофілами, CD8+, CD4+ та В-клітинами, макрофагами та природними клітинами-кілерами. Куріння стимулює поляризацію макрофагів типу M1 у M2, що зрештою призводить до збільшення кількості макрофагів M2 і формування імуносупресивного середовища [60].

Макрофаги є важливою ланкою вродженого імунітету, що впливають на виживаність хворих на НДКРЛ. Ми встановили, що незалежними предикторами БРВ є рівень інфільтрації макрофагами M1 пухлинних острівців. Чим більш виражена інфільтрація, тим краща виживаність пацієнтів. Dai et al. [113] зробили аналогічні висновки. Основним поясненням даного ефекту є цитотоксичність макрофагів M1 у пухлинних острівцях, яка забезпечує клітинну імунну відповідь [406]. Крім того, ці клітини підвищують чутливість клітин раку легень до цисплатину, пригнічують неоангіогенез та зменшують метастатичний потенціал пухлини [641].

За результатами нашого дослідження незалежними предикторами ЗВ є загальний рівень макрофагів M2 та їх кількість у пухлинній стромі. Чим більша загальна кількість макрофагів M2 та їх кількість у стромі, тим гірша виживаність хворих на НДКРЛ. Негативний вплив на виживаність пов'язаний із створенням імуносупресивного середовища, стимуляцією ангіогенезу, лімфангіогенезу та метастазуванням у регіонарні ЛВ [211]. Liu et al. [333] продемонстрували, що рівень експресії рецепторів SHP2, що відіграють ключову роль у репрограмуванні макрофагів, був вищим у макрофагах M2, ніж у макрофагах M1, що свідчить про негативний вплив на ЗВ у хворих на НДКРЛ. Jackute et al. [224] отримали результати, які підтверджують зроблені нами висновки. Було

встановлено, що низька кількість загальних макрофагів M2 та висока інфільтрація макрофагами M1 пухлинних островців пов'язані із покращенням виживаності хворих на НДКРЛ.

У поточному дослідженні ми встановили, що для плоскоклітинних карцином характерна більша загальна кількість макрофагів M2, зокрема у пухлинній стромі. Hirayama et al. [193] та Bisheswar et al. [61] також дійшли подібних висновків. Проте, частіше зустрічаються повідомлення про негативний вплив на виживаність у пацієнтів з аденокарциномою. Вважається, що велика кількість макрофагів M2 у пухлинній стромі є ознакою агресивності аденокарциноми та предиктором рецидиву захворювання [254, 647]. Ймовірно, незалежно від гістологічного варіанта раку легень, велика кількість макрофагів M2 в пухлинній стромі є несприятливим фактором.

Крім того, що асоційовані з пухлиною макрофаги є предикторами виживаності, їх можна розглядати як потенційну мішень для розробки таргетної терапії, спрямованої на біомаркери [636]. Сучасні препарати, які використовують для лікування хворих на НДКРЛ, чинять токсичний вплив на увесь організм. Пацієнти страждають від блювання, діареї, нудоти, анемії та багатьох інших серйозних побічних ефектів. Крім того, тривалий прийом хіміотерапевтичних препаратів призводить до резистентності та прогресування захворювання. Таргетна терапія, спрямована на макрофаги, може бути новим підходом. Особливо перспективною мішенню є макрофаги M2. Зокрема, перепрограмування макрофагів M2 та зміна поляризації із фенотипу M2 у M1 є одним із способів активації протипухлинної імунної відповіді та покращення виживаності хворих на НДКРЛ [477].

Не зважаючи на досягнення у ранній діагностиці та лікуванні, HER2-позитивний РГЗ залишається одним з найменш розповсюджених (близько 14 %), але найскладніших для лікування підтипів РГЗ. Одним із найпотужніших факторів, який визначає виживаність пацієнтів, є стадія захворювання на момент встановлення діагнозу. У пацієнтів з локалізованим HER2-позитивним РГЗ 5-річна виживаність складає 94,0 % та 84,2 % для гормон-позитивного та гормон-

негативного типів відповідно, але вона падає до 45,8 % та 39,7 % у випадку метастатичних стадій [478]. Проте, навіть у пацієнтів з метастатичними стадіями захворювання тривалість періоду виживаності коливається у широких межах. Покращення виживаності обумовлене не лише широким застосуванням хіміотерапії, гормональної терапії, інгібіторів тирозинкінази та кон'югатів лікарських засобів проти антитіл [508]. Останні дослідження вказують на важливу роль мікрооточення пухлини в ефективності терапії та виживаності хворих на РГЗ [85]. Прогностичне значення лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, широко висвітлено в науковій літературі [139, 537], в той час як роль асоційованих із пухлиною макрофагів у відповіді на медикаментозну терапію та прогресуванні РГЗ остаточно не визначена [384]. Серед усіх імунних клітин пухлинного мікрооточення асоційовані із пухлиною макрофаги найтісніше пов'язані з канцерогенезом та прогресуванням РГЗ [205, 287]. Співвідношення протипухлинних макрофагів типу M1, що активуються класичним шляхом, та пропухлинних макрофагів типу M2, що активуються альтернативним шляхом, обумовлюють створення специфічного пухлинного мікрооточення, яке забезпечує умови для ефективної терапії РГЗ і тривалого періоду ЗВ або, навпаки, стимулює прогресування захворювання. Макрофаги типу M2 здебільшого асоційовані з гіршим прогнозом [38, 230], проте залежно від підтипу РГЗ прогностичні ефекти можуть відрізнятися.

Прогностичну роль макрофагів M1 та M2 оцінювали у кількох дослідженнях за участі пацієнтів з різними стадіями HER2-позитивного РГЗ. Отримані результати були неоднозначними. Автори повідомляли як про негативний вплив макрофагів типу M2 на виживаність пацієнтів [277, 538], так і про відсутність кореляції та позитивний вплив макрофагів типу M1 [194]. Неоднозначність ефектів асоційованих з пухлиною макрофагів може бути пов'язана з імуномодуючим впливом трастузумабу, який індукує протипухлинну імунну відповідь та змінює пухлинне мікрооточення [345].

У поточному дослідженні ми встановили, що кращу виживаність без прогресування та загальну виживаність мають пацієнти з низькою експресією

CD163+. CD68+ не продемонстрували зв'язку з виживаністю. Цей факт дозволяє припустити, що CD163+ мають велике значення у прогресуванні HER2-позитивного РГЗ.

Імунологічні фактори потенційно можуть впливати на ефективність протипухлинної терапії та виживаність пацієнтів, тому цей напрямок активно досліджується [409]. Усі клітини пухлинного мікрооточення тісно пов'язані. У патогенезі HER2-позитивного РГЗ беруть участь прозапальні та протизапальні макрофаги. You et al. [637] встановили, що надмірна експресія HER2 призводить до збільшення секреції хемокіну ліганду 2, який активує асоційовані з пухлиною макрофаги. Рекрутування макрофагів та активна продукція IL-8 та IL-1 β , в свою чергу, ініціює канцерогенез.

Стимуляція ангіогенезу є ще одним фактором, що призводить до прогресування HER2-позитивного РГЗ. Kang et al. [252] описали роль білка матрикс металопротеїнази 11, що міститься у пропухлинних макрофагах і призводить до посиленого рекрутингу моноцитів та міграції пухлинних клітин. У даному дослідженні HER2-позитивні пухлини продемонстрували більш агресивну поведінку, ніж HER2-негативні пухлини. Асоційовані з пухлиною макрофаги дуже пластичні, тому збільшення популяції одного із фенотипів може бути пов'язано з посиленням рекрутуванням або зміщенням одного фенотипу в інший (наприклад, від макрофагів M1 до макрофагів M2).

Наше дослідження продемонструвало, що прогностичний ефект експресії CD163+ не залежить від застосування трастузумабу. Усі залучені до дослідження пацієнти отримували терапію трастузумабом. Проте, пацієнти, що мали високу експресію CD163+, отримали меншу користь від лікування, що призвело до гіршої виживаності. Отже, макрофаги типу M2 можуть зменшувати ефект моноклональних антитіл проти HER2. Деякі автори вивчали вплив поляризації макрофагів на ефективність анти-HER2 терапії та виживаність хворих з HER2-позитивним РГЗ. Вони дійшли висновку, що використання препаратів націлених на імуносупресивне мікрооточення разом з моноклональними антитілами проти

HER2 може бути корисним підходом, який забезпечить покращення результатів лікування пацієнтів [392].

Таргетна терапія, спрямована на поляризацію макрофагів, може бути корисною у подоланні резистентності до трастузумабу, що є особливо важливим у лікуванні пацієнтів з метастатичним захворюванням [558]. Наразі триває дослідження, що вивчає ефективність та безпечність застосування комбінації HER2-націленого кон'югату імуностимулюючих антитіл та анти-HER2 терапії у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ [295]. Проте потрібно враховувати, що на ефективність терапії трастузумабом можуть впливати не тільки асоційовані з пухлиною макрофаги, але й інші клітини, такі як лімфоцити, що інфільтрують пухлину [221]. Це підтверджує тісну взаємодію між клітинами пухлинного мікрооточення та їх складний вплив на ефективність медикаментозної терапії.

У поточному дослідженні ми не виявили прогностичного значення CD68+. Це може бути обумовлено гетерогенністю клітин, що експресують дані рецептори [506]. Проте, CD163+ визначено незалежним предиктором ВБП та ЗВ. Отримані результати узгоджуються із висновками інших авторів [225]. Це дозволяє оцінювати CD163+ як біомаркер, що може з успіхом застосовуватися в рутинній клінічній практиці для визначення пацієнтів, які отримають максимальну користь від терапії трастузумабом. Більш того, отримані результати є додатковим аргументом про необхідність розробки препаратів таргетної дії, спрямованої на зміну поляризації макрофагів від фенотипу M2 до фенотипу M1. Такий підхід дозволить покращити прогноз для хворих з HER2-позитивним РГЗ.

Отримані результати підкреслюють важливу роль макрофагів типу M2 у прогресуванні захворювання. Проте, поточне дослідження мало певні обмеження. Ми не вивчали прогностичне значення асоційованих з пухлиною макрофагів залежно від гормонального статусу пухлини. Було встановлено, що гормональна терапія є предиктором кращого прогнозу у пацієнтів з гормон-позитивним HER2-позитивним РГЗ, але роль макрофагів типу M1 та M2 у виживаності пацієнтів з різними гормональними статусами ми не оцінювали.

Крім асоційованих з пухлиною макрофагів, важливим компонентом пухлинного мікрооточення є лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Регуляторні Т-клітини (Treg) належать до популяції Т-лімфоцитів. Вони пригнічують протипухлинний імунітет та створюють імуносупресивне середовище. Ці клітини характеризуються експресією рецепторів CTLA-4 та CD25 на поверхні, а також фактора транскрипції Foxp3+ у ядрі. Багато авторів вивчали роль Foxp3+ у хворих на різні типи раку та їх вплив на виживаність. Проте, отримані результати були дуже суперечливі [166, 465, 549]. Дослідження у цьому напрямку продемонстрували, що в осередках запалення Foxp3+ експресується не тільки на Treg, але й інших Т-клітинах. Крім того, за певних умов популяція Treg може ставати неоднорідною, що призводить до зміни експресії Foxp3 [92].

В науковій літературі ми знайшли дані про Foxp3+ як прогностичний біомаркер несприятливого прогнозу [297, 350], так і про відсутність негативного впливу на виживаність у хворих на НДКРЛ [491].

У поточному дослідженні ми встановили, що експресія Foxp3 не має прогностичного значення у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Пацієнти з низькою експресією Foxp3+ демонструють тенденцію до кращої БРВ та ЗВ, проте статистично достовірної різниці не зареєстровано.

Експресія Foxp3+ тісно пов'язана з Treg, що робить його потенційним предиктором перебігу НДКРЛ та перспективним напрямком для таргетної терапії, спрямованої на біомаркери [119, 169]. Мутації Foxp3+ призводять до порушення периферичної толерантності і розвитку імунодисрегуляції поліендокринопатії ентеропатії Х-зчепленого синдрому та важких аутоімунних реакцій [68]. У хворих на рак легень порівняно зі здоровими людьми спостерігається підвищення Tregs як у периферичній крові, так і в пухлинному мікрооточенні. Незважаючи на імуносупресивні властивості Tregs, вплив на виживаність та прогноз може бути позитивним, негативним або нейтральним [40].

Jackute et al. [223] досліджували експресію Foxp3+, CD4+ та CD8+ та співвідношення CD8+/Foxp3+ та CD4+/CD8+ у пухлинній стромі та острівцях

пухлинної тканини пацієнтів з I–III стадіями НДКРЛ. Автори дійшли висновку, що висока інфільтрація пухлинної стромы Foxp3 асоційована з кращою ЗВ пацієнтів. Kinoshita et al. [264] також враховували експресію CD8+ під час оцінювання прогностичного значення Foxp3+ у пацієнтів з IA стадією аденокарциноми легень. Було встановлено, що пацієнти з низькою експресією CD8+ та високою експресією Foxp3+ мають значно гіршу БРВ та ЗВ. Подібно до нашого дослідження, вказані автори вивчали прогностичне значення Foxp3+ у хірургічно пролікованих хворих на НДКРЛ. Проте, вибірки пацієнтів були більшими і дизайн дослідження передбачав порівняння експресії Foxp3+ з іншими лімфоцитами, що інфільтрують пухлину, зокрема з CD8+.

Yan et al. [624] у метааналізі, який включав 60 досліджень за участі 15829 хворих на НДКРЛ, вивчали прогностичні наслідки лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Автори встановили, що підвищена інфільтрація CD8+, CD4+ та CD3+ корелює зі сприятливим прогнозом. Проте, висока експресія Foxp3+ асоційована з поганим прогнозом та низькою загальною виживаністю пацієнтів. Shang et al. [482] у своєму метааналізі встановили, що Foxp3+ має негативний вплив на виживаність, проте прогностична роль значно залежить від молекулярного підтипу, стадії захворювання та співвідношення з іншими лімфоцитами, що інфільтрують пухлину.

Імуносупресивні властивості Tregs проявляються у зменшенні активності цитотоксичних Т-клітин та деяких інших ефektorних клітин, що призводить до пригнічення протипухлинного імунітету та прогресування захворювання [296]. Крім того, включаються механізми експресії молекул-супресорів контрольних точок (PD-1, CTLA-4, TIGIT, LAG-3 та TIM-3), що дозволяє уникнути імунної відповіді [445]. З цієї причини гіперекспресія FOXP3+ в пухлинному мікрооточенні пов'язана з поганим прогнозом для хворих на НДКРЛ [401].

У поточному дослідженні ми отримали результати, які протирічать висновкам багатьох авторів. Зокрема, не помічено кореляції між Foxp3+ та досліджуваними клініко-патологічними характеристиками. Кількість Foxp3+ в аденокарциномах та плоскоклітинних пухлинах статистично достовірно

не відрізнялися та не мали зв'язку з клініко-патологічними характеристиками. Було продемонстровано, що ВБП та ЗВ не залежать від кількості Foxp3+. Проте, спостерігається тенденція до гіршої виживаності у пацієнтів з високим Foxp3+.

Нещодавні дослідження вказують на різноманітність та гетерогенність Tregs [386, 607]. У зв'язку з цим експресія Foxp3+ не завжди відповідає кількості Tregs. Sakaguchi [462] продемонстрував, що у запальному середовищі збільшується кількість клітин з низькою експресією Foxp3+, що має сприятливий прогностичний вплив. Такий ефект обумовлений наявністю двох субпопуляцій лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Для однієї з них характерна висока, а для іншої – низька експресія Foxp3+ та відповідно різна здатність до інгібування протипухлинного імунітету. Phillips et al. [368] спостерігали прозапальні властивості Treg у хворих на НДКРЛ. Крім того, експресувати Foxp3+ можуть не-Treg-клітини, що створює хибне уявлення про кількість Tregs [435].

Hatzioannou et al. [186] стверджують, що основним проявом пластичності Tregs є зміна експресії Foxp3 та поява «екс-Treg» та «тендітних» клітин Treg. У таких клітинах експресія Foxp3+ частково зберігається, але імуносупресивні властивості значно послаблюються аж до зсуву в сторону прозапальної активності. Mortezaee [378] повідомив, що Tregs можуть мати різне походження і це впливає на чутливість до регуляторів стабільності Foxp3+. Зниження регуляції та виснаження Treg пов'язані з дефектністю Foxp3+, опосередкованої метилюванням, убіквітуванням та ацетилюванням. Як наслідок, субпопуляції Tregs виявляють різну експресію Foxp3+ і можуть як посилювати, так і послаблювати протипухлинний імунітет.

З огляду на зазначене, отримані нами результати мають логічне обґрунтування та підтверджують результати авторів, що повідомляють про значну пластичність та гетерогенність популяції Tregs. Враховуючи те, що існують різні субпопуляції Tregs, які можуть трансформуватися в інші клітини, можна запідозрити, що експресія Foxp3+ не є відображенням ступеня імуносупресії.

Пластичність клітин Tregs забезпечує значний терапевтичний потенціал. Шляхом посилення стабільності Tregs можна досягти зменшення хронічного запалення. Дестабілізація цих клітин, навпаки, сприятиме активації протипухлинного імунітету. Проте, Foxp3 не можна оцінювати як біомаркер, який відображає кількість та активність клітин Tregs.

Ефективність таргетної терапії у хворих з HER2-позитивним РГЗ також значною мірою залежить від пухлинного мікрооточення. Первинні пухлини мають вищу інфільтрацію імунними клітинами та більш виражену генну та білкову експресію маркерів імунної активації, ніж їх метастатичні вогнища. Це свідчить про те, що пацієнти з метастатичним захворюванням можуть мати менше користі від імунотерапії або таргетної терапії, ніж пацієнти з ранніми стадіями РГЗ [475]. Більшість лімфоцитів, що інфільтрують пухлинну тканину РГЗ представлені Т-ефекторними (CD8+) та Т-регуляторними (Foxp3+) клітинами, які мають різне прогностичне значення. CD8+ мають прозапальні, імуностимулюючі властивості та асоційовані з кращою відповіддю на лікування і довшою загальною виживаністю. Foxp3+, навпаки, негативно регулюють імунні відповіді та розглядаються як фактор несприятливого прогнозу [381]. Проте, в науковій літературі можна знайти повідомлення як про негативний, так і про позитивний вплив на результати лікування та виживаність [271, 521, 663].

У поточному дослідженні ми встановили, що у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ висока експресія Foxp3+ асоційована з кращою ВБП та ЗВ. Ці результати неочікувані, але мають раціональне пояснення.

HER2/ErbB2 є одним із перших ідентифікованих онкогенів, який став важливим прогностичним маркером РГЗ. Пов'язана з ним гіперекспресія білка HER2 на поверхні пухлинних клітин асоційована з системним метастазуванням та низькою виживаністю пацієнтів [144]. Трастузумаб та інші терапевтичні агенти таргетної дії змінили природний перебіг захворювання та покращили прогноз. В даний час для першої лінії терапії застосовують трастузумаб та пертузумаб, для другої лінії – трастузумаб емтанзин та трастузумаб дерукстекан, для третьої лінії – лапатиніб, тукатиніб, маргетуксимаб та нератиніб [508].

Механізми, відповідальні за гіперекспресію HER2, є маловивченими. Ампліфікація гена HER2/ErbB2 вважається основним, проте не єдиним молекулярним механізмом, відповідальним за регуляцію експресії білка HER2 [448].

Ген Foxp3+ розташований на короткому плечі Х-хромосоми. Він забезпечує експресію відповідного білка Foxp3 (скурфіну) та виступає головним регулятором функціонування та розвитку регуляторних Т-клітин. Zuo et al. [673] на мишачій моделі встановили, що мутація гена Foxp3 призводить до високої експресії ErbB2, який є гомологом HER2 у мишей. Було встановлено, що трансфекція Foxp3 пригнічує експресію HER2. Пригнічення ErbB2 обумовлює пухлиносупресорні властивості Foxp3. До сигнального шляху ErbB2 залучено більше 10 генів, які також зазнають негативної регуляції Foxp3+. Таким чином, було продемонстровано, що Foxp3 пригнічує онкоген HER2/ErbB2 та є першим Х-зчепленим геном-супресором РГЗ у мишей та людей. Усе описане вище пояснює молекулярні механізми, які обумовлюють кращу виживаність хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ.

Останні дослідження підтверджують, що прогностичне значення Foxp3+ залежить від молекулярного підтипу РГЗ [103]. Sun et al. [521], базуючись на зведених даних 28 досліджень, встановили, що висока експресія Foxp3 суттєво пов'язана з кращою відповіддю на лікування та подовженою ЗВ. Більш того, було встановлено, що прогностичне значення може залежати від розташування регуляторних Т-клітин. Переважання експресії Foxp3 в пухлинній стромі корелює зі сприятливим прогнозом.

Gao et al. [162] у своєму метааналізі за участі 18170 хворих на РГЗ підтвердили, що з гіперекспресією Foxp3+ пов'язана краща відповідь на лікування та довша виживаність хворих з HER2-позитивним та тричі негативним РГЗ. Для інших молекулярних підтипів такої закономірності не було помічено.

У проведеному нами дослідженні було встановлено, що серед пацієнток з високою експресією Foxp3+ спостерігається висока частка осіб молодше 50 років та тих, що мають естроген-негативний РГЗ. Liu et al. [330] у своєму

дослідженні отримали подібні результати. Автори дійшли висновку, гіперекспресія Foxp3+ асоційована з покращенням виживаності пацієнтів з HER2-позитивним естроген-негативним РГЗ. Варто зазначити, що під час проведення дослідження враховувалася кількість регуляторних Т-клітин та цитотоксичних Т-клітин. У поточному дослідженні ми не оцінювали виживаність пацієнтів залежно від гормонального статусу та не вивчали рівень експресії CD8+, що є біологічним маркером цитотоксичних Т-клітин.

На початку XX століття Отто Варбург описав специфічний патерн змін метаболізму пухлин, яке отримало назву ефект Варбурга. Його суть полягає у тому, що злоякісні клітини, навіть при достатній концентрації кисню, використовують гліколіз як основний шлях для продукції АТФ. На відміну від пухлинних клітин, нормальні клітини метаболізують глюкозу шляхом окисного фосфорилування (OXPHOS) [603]. Ключовим чинником, що визначає метаболічне репрограмування пухлинних клітин і зсув від OXPHOS до анаеробного гліколізу, є гіпоксія [605]. При цьому пухлинні клітини демонструють збільшення утилізації глюкози, в тому числі за рахунок посилення транспорту всередину клітин із залученням транспортерів глюкози (GLUT). Члени родини транспортерів глюкози (GLUT1-14) широко представлені на поверхні більшості клітин людського організму та залучені у підтримку клітинного гомеостазу. Серед них, GLUT1 вважається ключовим транспортером, експресія якого зростає в пухлинних клітинах, особливо за умов гіпоксії, і корелює з прискоренням проліферації злоякісних клітин [75].

Метаболізм глюкози тісно пов'язаний зі станом імунних клітин мікрооточення пухлини. Jin et al. [241] встановили, що підвищений рівень глюкози призводить до послаблення первинних ефektorних функцій CD4+ Т-клітин людини. Yao et al. [631] продемонстрували, що перепрограмування метаболізму глюкози сприяє протипухлинному імунітету та ефektorній функції CD8+ Т-клітин.

GLUT1 може виявитися перспективним біомаркером, що вказує на енергозабезпечення пухлини та її агресивність [136]. В останні роки актуальним

питанням є розробка ліків, які впливають на метаболізм пухлини, зокрема на споживання енергії пухлинними клітинами. Все більше авторів вважають GLUT1 привабливою мішенню для таргетної терапії і активно досліджують зв'язок з виживаністю [55, 493]. Wu et al. [612] встановили, дефіцит глюкози-6-фосфат-ізомерази та GLUT1 призводить до активації протипухлинної дії цитотоксичних Т-клітин. Блокування GLUT1 стимулює перехід від гліколізу до окисного фосфорилування. Як наслідок, спостерігається гіперпродукція активних форм кисню та опосередкована фактором некрозу пухлини альфа загибель пухлинних клітин.

Про гіперекспресію GLUT1 повідомлялося для значної кількості злоякісних новоутворень, включаючи рак ротової порожнини [47], тричі негативний РГЗ [524], рак жовчного міхура [152], печінки [588] та НДКРЛ [669]. Попередні дослідження показали, що залежно від стадії захворювання [280], мутаційного навантаження та гістологічного варіанта [249] прогностична роль GLUT1 у хворих на НДКРЛ значно відрізняється. Це визначає можливий вплив експресії GLUT1 на агресивність НДКРЛ й результати лікування пацієнтів, проте дані щодо цього питання обмежені.

У поточному дослідженні ми встановили, що рівень експресії GLUT1 корелює з гістологічними варіантами НДКРЛ, статтю та палінням. Гіперекспресія GLUT1 достовірно частіше зустрічається у плоскоклітинних карциномах порівняно з аденокарциномами. Ми показали, що експресія GLUT1 не впливає на БРВ та ЗВ пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

Отримані нами результати значною мірою узгоджуються із висновками Tan et al. [528], які у своєму метааналізі встановили, що гіперекспресія GLUT1 більш характерна для плоскоклітинних карцином легень та корелює зі статтю. Гіперекспресія GLUT1 була асоційована з низькою виживаністю у пацієнтів з аденокарциномами легень. Варто зазначити, що більшість досліджень, присвячених вивченню впливу експресії GLUT1 на виживаність, проводилася на азіатській популяції [95, 220, 269]. Водночас у європейців не було виявлено статистично достовірної відмінності у виживаності пацієнтів залежно від

ступеня експресії GLUT1 [91]. У поточному дослідженні ми також не виявили кореляції між експресією GLUT1 та виживаністю. Це може бути пов'язано з етнічними особливостями та обмеженнями цього дослідження, що зумовлені малою вибіркою, гетерогенністю пацієнтів щодо гістологічного діагнозу та стадії пухлинного процесу.

В даному дослідженні було виявлено кореляцію між курінням та експресією GLUT1. Zhang et al. [648] пояснили цей феномен стимулюючим впливом нікотину на індукований гіпоксією фактор-альфа (HIF-1 α), який посилює експресію GLUT1. Вважається, що через активацію ацетилхолінових рецепторів нікотин викликає метаболічне перепрограмування клітин та впливає на редокс-баланс в пухлині, змінюючи рН у клітинах НДКРЛ [270].

Важливо, що окрім впливу на метаболізм пухлинних клітин, GLUT1 і HIF1 α ко-експресують також в клітинах імунного мікрооточення, у тому числі в асоційованих з пухлиною макрофагах. HIF-1 α можуть індукувати поляризацію макрофагів. Пригнічення експресії GLUT1, навпаки, може блокувати цей процес. Крім того, SLC2A1 (ген, що кодує GLUT1) негативно асоційований з іншими імунними контрольними точками, включаючи PD-1, рецептор Т клітин до Ig і ITIM доменів (TIGIT), білок 3 асоційований з Т-цитотоксичними лімфоцитами (CTLA4) і LAG3, але позитивно корелює з рівнем експресії CD44 [180].

Гетерогенність експресії GLUT1 в аденокарциномах має як генетичні, так і епігенетичні детермінанти. Do et al. [133] показали, що одонуклеотидні варіанти мають значний вплив на загальну виживаність пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень, проте не впливають на цей показник при аденокарциномах. Крім того, Contat et al. [106] встановили, що для аденокарциноми легень характерна наявність двох транспортерів глюкози GLUT1 та GLUT3, тому при пошуку предиктивних маркерів та векторів таргетної дії нових препаратів важливо враховувати експресію обох транспортерів глюкози. Nakanishi et al. [393] також показали, що GLUT4 може впливати на експресію GLUT3 та виживаність хворих на НДКРЛ.

Зважаючи на експресію різних типів GLUT в клітинах НДКРЛ, виглядає логічним, що регресійний аналіз не визначив GLUT1 як незалежний прогностичний фактор БРВ та ЗВ. Проте перспективним є вивчення впливу експресії та поліморфізму генів GLUT1 на ефективність хіміотерапії, променевої терапії та таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази [50, 251].

Таким чином, ефективність таргетної терапії та виживаність пацієнтів значною мірою залежать від організму пацієнта, властивостей пухлини та пухлинного мікрооточення. НДКРЛ та РГЗ є принципово різними захворюваннями, тому прогностичне значення кожного із факторів відрізняється. Не всі з досліджуваних біомаркерів були оцінені як перспективні для рутинної діагностики та прогнозування перебігу захворювання, проте результати дослідження дозволили поглибити знання про морфологічні та молекулярно-біологічні основи канцерогенезу. Базуючись на отриманих результатах дослідження, ми розробили алгоритми для прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на НДКРЛ та РГЗ. Під час розробки діагностичних алгоритмів орієнтувалися на фактори, які були визначені незалежними предикторами ефективності таргетної терапії та виживаності пацієнтів:

- 1) у хворих з мНДКРЛ:
 - первинно оцінюють клініко-патологічні характеристики пацієнта, а саме: стать, статус паління, категорію T, категорію N, ступінь диференціації пухлини, рівень тромбоцитів крові та індекс SII;
 - виконують молекулярно-генетичне дослідження пухлинної тканини для визначення статусу драйверних мутацій (перевагу бажано надавати методу NGS);
 - крім гістологічного, виконують розширене ІГХ дослідження, яке включає визначення експресії STAT6, експресії CD163+ в пухлинній стромі, CD68+ та CD8+ в пухлинних острівцях (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Алгоритм прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих з метастатичним НДКРЛ

Прогностичний фактор	Показники	Кількість балів
Яка стать пацієнта?	Чоловік Жінка	0 1
Чи є пацієнт поточним або колишнім курцем?	Так Ні	0 1
Яка категорія N за результатами патогістологічного дослідження?	N0 N1–3	1 0
Яка категорія T за результатами патогістологічного дослідження?	T1a–2a T2b–4	1 0
Який ступінь диференціації пухлини?	G1–G2 G3	1 0
Який рівень тромбоцитів крові до початку таргетної терапії?	<280 г/л ≥280 г/л	1 0
Який індекс системного запалення (SII) перед призначенням таргетної терапії? $SII = \frac{P \times N}{L}$, де P – тромбоцити периферичної крові (г/л), N – абсолютне число нейтрофілів крові (клітин/л), L – абсолютне число лімфоцитів крові (клітин/л).	≤791,2 (низький) >791,2 (високий)	1 0
Яка експресія STAT6 в пухлинній тканині?	Низька (ІГХ бал <6) Висока (ІГХ бал ≥6)	1 0
Яка експресія CD8+ в пухлинних острівцях?	Низька (<9 клітин/1 мм ²) Висока (≥9 клітин/1 мм ²)	0 1
Яка експресія CD68+ в пухлинних острівцях?	Низька (<18 клітин/1 мм ²) Висока (≥18 клітин/1 мм ²)	0 1
Яка експресія CD163+ в пухлинній стромі?	Низька (<24 клітин/1 мм ²) Висока (≥24 клітин/1 мм ²)	1 0
Сума балів відображає наскільки ефективною буде таргетна терапія: 0–5 балів – низька ефективність, несприятливий прогноз; 6–11 балів – висока ефективність, сприятливий прогноз.		

- 2) у хворих з метастатичним, HER2-позитивним РГЗ:
- первинно оцінюють ІМТ, ступінь диференціації пухлини, локалізацію метастазів, гормональний статус пухлини та індекс PLR;
 - виконують молекулярно-генетичне дослідження пухлинної тканини для визначення статусу драйверних мутацій (перевагу бажано надавати методу NGS);

– крім гістологічного та ІГХ дослідження статусу HER2, визначають експресію STAT6, загальну експресію CD163+, статус гена TP53 (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Алгоритм прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ

Прогностичний фактор	Показники	Кількість балів
Який індекс маси тіла пацієнта?	<29,9 ≥30	0 1
Яка категорія N за результатами патогістологічного дослідження?	N0 N1–3	1 0
Який ступінь диференціації пухлини?	G1–2 G3	1 0
Яка локалізація віддалених метастазів?	Кістки Інше	1 0
Який гормональний статус пухлини?	Гормон-позитивна Гормон-негативна	1 0
Який індекс PLR? $PLR = \frac{P}{L}$, де P – тромбоцити крові (г/л), L – абсолютне число лімфоцитів (клітин/л)	≤153,8 >153,8	1 0
Який статус гена TP53?	Дикий тип Мутантний тип	1 0
Яка експресія STAT6?	Негативна (0 ІГХ балів) Низька (1–6 ІГХ балів) Висока (7–9 ІГХ балів)	0 2 1
Яка експресія CD163+?	Висока (≥25 клітин/1 мм ²) Низька (<25 клітин/1 мм ²)	0 1
Яка експресія Foxp3?	Низька (<23 клітин/1 мм ²) Висока (≥23 клітин/1 мм ²)	0 1
Сума балів відображає наскільки ефективною буде таргетна терапія: 0–5 балів – низька ефективність, несприятливий прогноз; 6–11 балів – висока ефективність, сприятливий прогноз.		

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях [1–16, 383, 441, 502, 564–584]:

– Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024; 15(2): 345–352 doi: 10.15421/022449.

- Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(3): 363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376.
- Vynnychenko OI, Moskalenko RA. Are Alectinib-induced myalgia and elevation creatinine phosphokinase predictors of high recurrence-free survival? Case report. Art of Medicine. 2024; 2(30): 140–143. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.140.
- Vynnychenko OI, Moskalenko RA, Kozakov DS, Livshun SS, Sulaieva OM. Next-generation sequencing is a prerequisite for personalized lung cancer treatment. BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolymers and Cell. 2024; 40(3): 202. doi: 10.7124/bc.000ACA.
- Vynnychenko O, Kovchun V. Successful treatment of metastatic lung adenocarcinoma with Lazertinib: a case report. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(2): 133–136. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20.
- Сулаєва О, Потоцька О, Козаков Д, Лівшун С, Панько М, Винниченко О, Москаленко Ю, Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Практична онкологія. 2024; 7(1): 27–35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>.
- Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2023; 11(3): 214–223. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2023>.
- Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Тарасенко СВ, Винниченко ОІ, Пустовгар ЛГ, Смородська ОМ, Сердюк МЮ. Аналіз поширеності раку легень серед жінок Сумської області. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(3): 881–890.
- Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Сердюк МЮ, Винниченко ОІ. Особливості диференціальної діагностики доброякісних пухлин легень та її значення для вибору хірургічної тактики. Клінічна хірургія. 2018; 85(4): 67–70. doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.67.

- Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ, Сердюк МІО, Терновенко ОА. Перспективи застосування найсучасніших методів діагностики раку легень. Лікарська справа. 2019; 4: 3–7. doi.org/10.31640/JVD.4.2019(1).
- Винниченко ОІ, Привалова АО, Смородська ОМ, Винниченко ОІ, Москаленко ІОВ. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури). Art of Medicine. 2018; 1(5): 85–91.
- Смородська ОМ, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ, Привалова АО, Костюченко ВВ. Поширеність раку легень: від локального до глобального. Art of Medicine. 2021; 2(18): 116–123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116.
- Нікітін ІІ, Винниченко ІО, Винниченко ОІ, Кадурін ММ. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні раку легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokiv.org>.
- Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ. Таргетна терапія немілоклітинного раку легень. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду). 26–28 травня 2016 р., м. Київ. Український радіологічний журнал. 2016; дод. 1: 228.
- Костюченко ВВ, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) серед жінок Сумської області за період 2012–2016 рр. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 323–324.
- Винниченко О, Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. Х науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний

прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ, 2024: 219–220.

– Винниченко О, Москаленко Р. Розподіл макрофагів M1 та M2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 28–29.

– Москаленко Ю, Винниченко О, Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 14 листопада 2024 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2024: 71.

– Винниченко О. Роль мутантного p53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медицина наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 53–54.

– Vynnychenko O, Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 12(4): 1007–1017. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2024>.

– Vynnychenko O, Moskalenko R. The impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. Одеський медичний журнал. 2025; 192(1): 36–40. doi <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-7>.

– Vynnychenko O, Moskalenko R. Lung cancer in Ukraine. Клінічна та профілактична медицина. 2025; 2(40): 6–13. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.01.

- Vynnychenko OI, Lakhtaryna RY, Moskalenko YV. Breast cancer in Ukraine during the last decade. *Світ медицини та біології*. 2024; 90(4): 30–33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33.
- Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. *Art of Medicine*. 2025; 33(1): 25–32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25.
- Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Yazykov OV, Seleznev OO, Sulaieva OM, Moskalenko RA. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. *Reports of Morphology*. 2024; 30(4): 21–28. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03.
- Vynnychenko O, Moskalenko Y, Yazykov O, Tymchenko I, Seleznev O, Sulaieva O, Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(4): 868–874 doi: 10.15421/0224125.
- Vynnychenko O, Moskalenko Yu, Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025; 13(1): 245–256. doi.org/10.21272/eumj.2025.
- Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024; 32(4): 504–517. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517>.
- Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2024; 32(4(51)): 495–504. doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05.
- Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Denysenko AP, Moskalenko RA. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-

positive breast cancer. *Art of Medicine*. 2024; 32(4): 12–19. doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Derevianko TV, Moskalenko RA. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. *Буковинський медичний вісник*. 2024; 28(4): 74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell lung cancer. *Reports of Morphology*. 2025; 31(1): 37–44. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05.

– Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025; 33(1): 30–41. doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.29-40.

– Vynnychenko O, Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. 7th International Mediterranean Scientific Research Congress. 2025 January 9–11, Valencia. University of Valencia, 2025: 64.

– Vynnychenko O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025; 16(1): e25003. doi:10.15421/0225003.

– Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Москаленко РА, Піддубний АМ. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легені після лікування атезолізумабом. *Клінічна онкологія*. 2019; 9(1): 55–57. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146.

– Smorodska OM, Moskalenko YuV, Vynnychenko IO, Vynnychenko OI, Kostuchenko VV. Modern vector in treatment of patients with lung cancer: tyrosine

kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutations (literature review). *Medicni perspektivi*. 2021; 26(2): 4–11. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379.

– Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Особливості метастазування в кістки скелету у пацієнтів, хворих на рак легенів. IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 21–22 квітня 2016 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2016; 2: 270.

– Привалова АО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легенів. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 343.

– Pryvalova A, Kostiuhenko V, Vynnychenko I, Vynnychenko O, Moskalenko Y. TP53 and PIC3CA gene mutations as targets for circulating tumor DNA detection in colorectal and breast cancer patients. 79th International Scientific Conference of the University of Latvia. January–April 2021, Riga. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(Suppl. 1): 25.

– Moskalenko YV, Vynnychenko IO, Smorodska OM, Vynnychenko OI, Moskalenko RA. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Лікарська справа*. 2019; 5–6: 40–45. doi.org/10.31640/JVD.4.2019.

ВИСНОВКИ

НДКРЛ та РГЗ є найбільш поширеними злоякісними новоутвореннями в усьому світі, включаючи Україну. Ці захворювання мають унікальні біологічні властивості, які впливають на ефективність лікування та прогноз. Таргетна терапія значно покращила виживаність пацієнтів, проте не всі пацієнти отримують терапевтичний ефект. У дисертаційній роботі представлені узагальнені результати дослідження клініко-патологічних факторів на рівні організму, пухлини та пухлинного мікрооточення, які стосуються прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на НДКРЛ та HER2-позитивний РГЗ шляхом виявлення впливу морфологічних та молекулярно-генетичних особливостей на виживаність пацієнтів.

1. За період з 2014 по 2021 р. середня захворюваність на рак легень в Україні складала ($38,7 \pm 4,42$) на 100 тис. населення для чоловіків та ($6,1 \pm 0,47$) на 100 тис. населення для жінок. У Сумській області показники були вищі – ($40,9 \pm 5,27$) у чоловіків та ($6,9 \pm 1,30$) у жінок. З 2014 по 2019 р. захворюваність на рак легень залишалася стабільною, але на Сумщині спостерігалася тенденція до зростання. З 2020 по 2023 р. кількість випадків захворюваності на Сумщині знизилася в 1,5 раза у жінок і в 1,4 раза у чоловіків. В Україні захворюваність на рак легень нижча, ніж у США та Китаї в 1,1 раза та 1,6 раза серед чоловіків та 5,7 раза та 4,2 раза серед жінок відповідно.

Щодо РГЗ, то з 2014 по 2021 р. середня захворюваність в Україні становила ($43,2 \pm 1,83$) на 100 тис. населення, смертність – ($14,4 \pm 1,41$). У Сумській області захворюваність та смертність були практично аналогічними – ($43,2 \pm 3,10$) та ($14,8 \pm 2,02$) на 100 тис. відповідно. Між 2014 і 2019 рр. коливання були в межах 10%. Проте з 2020 по 2023 р. спостерігалися помітні коливання показників захворюваності та стрімке зниження смертності як в Україні, так і на Сумщині. У 2020 р. порівняно з 2019 р. захворюваність знизилася на 17,8% на Сумщині та на 11,2% в Україні. У 2022 р. абсолютне число тих, хто захворів на рак грудної залози, досягло своїх мінімальних значень. У 2020 р. кількість померлих

в абсолютних цифрах в Україні знизилася на 8,6%, у 2022 р. – на 29,1%. Найвища захворюваність на РГЗ спостерігається в США – $(90,2 \pm 4,31)$ на 100 тис. населення. В Україні та Китаї захворюваність вдвічі нижча з тенденцією до зростання у Китаї та зниження в Україні.

2. ІМТ не впливає на ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії у хворих на метастатичний НДКРЛ, що отримують терапію бевацизумабом. ЗВ даної категорії пацієнтів не залежить від конституції тіла. Незалежними предикторами ЗВ у пацієнтів, що отримують бевацизумаб, є стать ($p=0,011$) та рівень тромбоцитів крові ($p=0,045$). Кращу виживаність мають жінки та ті, чий базовий рівень тромбоцитів менше 280 г/л.

У хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ ІМТ є незалежним прогностичним фактором ЗВ ($p=0,019$). Ожиріння асоційоване з кращою ЗВ, проте не впливає на ВБП. Крім ІМТ, на виживаність впливають метастази в кістках ($p=0,027$) та ступінь диференціації пухлини ($p=0,001$). Пацієнти з високо- та помірно диференційованими пухлинами, а також ті, у кого пухлини метастазували в кістки, мають кращий прогноз, ніж пацієнти з низькодиференційованими пухлинами та метастазами в інші органи.

3. SII є незалежним предиктором ефективності терапії бевацизумабом або ІТК, що впливає на ВБП ($p=0,018$) та ЗВ ($p=0,006$) у хворих на метастатичний НДКРЛ. Низький SII корелює із кращою виживаністю та сприятливим перебігом захворювання. Для пацієнтів з низьким SII ступінь контролю над захворюванням складає 93,0 % проти 74,2 % для осіб з високим SII ($p=0,0198$). Крім SII, прогностичними факторами є статус паління ($p=0,003$) та категорія N ($p=0,018$). Теперішні або колишні курці та ті, чия категорія N 2 або 3, мають гіршу ВБП та ЗВ.

Для оцінки ефективності терапії трастузумабом метастатичного HER2-позитивного РГЗ прогностичну цінність мають PLR та застосовувана схема терапії трастузумабом. Високий PLR асоційований з достовірно нижчою ВБП ($p=0,004$) та ЗВ ($p=0,029$). Для пацієнтів з $PLR \leq 153,8$ ступінь контролю над захворюванням становив 100,0 % проти 84,6 % для $PLR > 153,8$ ($p=0,00001$).

Поєднання трастузумабу та хіміотерапії порівняно з монотерапією трастузумабом забезпечує кращу ВБП ($p=0,0001$) та ЗВ ($p=0,0001$).

4. Молекулярно-генетичне профілювання, виконане методом секвенування наступного покоління, продемонструвало, що 11 із 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ є носіями драйверних мутацій EGFR (4,76 %), KRAS (16,66 %), ALK (2,38 %) та BRAF (2,38 %). Жодного випадку мутації NRAS, ROS1, RET, MET, ERBB2 та PIK3CA не було виявлено. Кількість випадків драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили, значно вища, ніж у колишніх або теперішніх курців ($\chi^2=4,8981$; $p=0,046$).

5. Мутацію гена TP53 має 45,2 % пацієнтів з НДКРЛ, 25,0 % з аденокарциномами та 63,6 % з плоскоклітинними карциномами легень. Плоскоклітинні карциноми легень частіше несуть мутацію у гені TP53, ніж аденокарциноми ($\chi^2=6,3127$; $p=0,012$). Не зважаючи на те, що в досліджуваній когорті кращу БРВ мали пацієнти з плоскоклітинними карциномами та мутантним p53 (Log-rank $p=0,0490$), ми не можемо зробити висновок, що мутація в гені TP53 асоційована зі сприятливим прогнозом. Отримані результати лише підтверджують, що мутація в гені TP53 не завжди має негативні наслідки.

Серед хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ мутацію гена TP53 має 64,1 %. Серед пацієнтів з диким типом TP53 переважає гормон-позитивний РГЗ ($\chi^2=5,0547$; $p=0,005$). Відповідно до гормонального статусу пухлини, кращу ЗВ мають пацієнти з диким типом TP53 та гормон-позитивним РГЗ. Відповідно до застосовуваної схеми терапії, пацієнти з мутантним TP53, що отримують комбінацію трастузумабу та хіміотерапії, мають кращу ЗВ порівняно з тими, хто отримує монотерапію трастузумабом. Незалежними предикторами кращої ЗВ визначено гормон-позитивний РГЗ ($p=0,013$), застосування комбінації трастузумабу та хіміотерапії ($p=0,005$) та відсутність мутації в гені TP53 ($p=0,001$).

6. Високу експресію STAT6 має 50 % хворих на НДКРЛ. У плоскоклітинних карциномах гіперекспресія STAT6 зустрічається достовірно частіше, ніж у аденокарциномах ($p<0,0001$). Запальний імунний фенотип більш

характерний для аденокарцином, імунне виключення – для плоскоклітинних карцином. Метастазування у регіонарні лімфатичні вузли пов'язане із фенотипом імунного виключення і опосередковане високою інфільтрацією макрофагами M2 пухлинної стромі. Низький STAT6 та запальний імунний фенотип частіше зустрічаються у жінок, високий STAT6 та фенотип імунного виключення – у чоловіків ($p=0,0001$). Жіноча стать ($p=0,040$), високий рівень експресії CD8+ в пухлинних острівцях ($p=0,024$) та низька експресія STAT6 ($p=0,006$) пов'язані із кращою БРВ. Для ЗВ, крім перерахованих факторів, предиктором позитивного прогнозу є низька експресія CD163+ клітин в пухлинній стромі ($p=0,049$). Мутація в гені STAT6 та висока експресія відповідного білка визначають негативний прогноз, оскільки асоційовані зі створенням імуносупресивного пухлинного мікрооточення.

Серед хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, негативну експресію STAT6 мають 9,0 % пацієнтів. Негативна експресія STAT6 асоційована із резистентністю до трастузумабу та гіршою виживаністю без прогресування та загальною виживаністю. Медіани виживаності без прогресування склали 4,2, 14,1 та 13,9 міс. для пацієнтів з негативним, низьким та високим STAT6 відповідно (Log-rank $p=0,0001$). Медіани загальної виживаності склали 17,8, 31,4 та 25,3 міс. для пацієнтів з негативним, низьким та високим STAT6 відповідно (Log-rank $p=0,0002$).

7. Чоловіки порівняно з жінками мають більшу кількість макрофагів M1 у пухлинних острівцях ($p=0,0192$) та стромі ($p=0,0226$) НДКРЛ. Паління асоційоване з більшою кількістю макрофагів M1 в острівцях ($p=0,0485$). У плоскоклітинних карциномах порівняно з аденокарциномами більша загальна кількість макрофагів M2 ($p=0,0343$), особливо в пухлинній стромі ($p=0,0006$). Висока інфільтрація макрофагами M1 пухлинних острівців пов'язана з кращою БРВ ($p=0,002$). Низька загальна кількість макрофагів M2 ($p=0,040$) та їх низька експресія у стромі ($p=0,030$) асоційовані з кращою ЗВ у радикально пролікованих пацієнтів з НДКРЛ. Макрофаги типу M2 можна оцінювати як перспективну точку впливу для проведення таргетної терапії. Крім асоційованих з пухлиною

макрофагів, незалежними прогностичними факторами БРВ та ЗВ визначено категорію Т, категорію N та ступінь диференціювання пухлини.

У хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ, висока експресія CD163+ є предиктором низької ВБП ($p=0,004$) та ЗВ ($p=0,001$). Крім того, предиктором кращої виживаності є гормональна терапія HER2-позитивного РГЗ.

8. Хворі на НДКРД з низьким та високим Foxp3+ не мають статистично достовірних відмінностей у БРВ (Log-rank $p=0,1817$) та ЗВ (Log-rank $p=0,3944$). Експресія Foxp3 в аденокарциномах та плоскоклітинних пухлинах не відрізняється та не пов'язана із клініко-патологічними характеристиками. Гетерогенність Tregs обумовлює невідповідність між експресією Foxp3 та виживаністю пацієнтів, тому даний біомаркер не можна розглядати як терапевтичну мішень.

У хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ висока експресія Foxp3 асоційована з кращою ВБП та ЗВ. Медіани ВБП становлять 12,9 міс. та 15,5 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією Foxp3 відповідно (Log-rank $p=0,0001$), медіани ЗВ – 21,6 міс. та 46,9 міс. для пацієнтів з низькою та високою експресією Foxp3 відповідно (Log-rank $p=0,0001$). Серед пацієток з високою експресією Foxp3 переважають особи молодше 50 років ($p=0,0423$) та ті, що мають естроген-негативний РГЗ ($\chi^2=8,4080$; $p=0,023$).

9. Гіперекспресія GLUT1 асоційована із плоскоклітинними карциномами легень ($p=0,0001$). Вищу експресію GLUT1 зареєстровано у пацієнтів молодше 60 років ($p=0,0089$) та пацієнтів з категоріями T1a–2a ($p=0,004$). Експресія GLUT1 у плоскоклітинних карциномах не пов'язана з досліджуваними клініко-патологічними характеристиками. Експресія GLUT1 не має прогностичного значення та не корелює з БРВ та ЗВ у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Конституція тіла не впливає на ризик виникнення тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії у хворих на метастатичний НДКРЛ, тому дозу бевацизумабу рекомендовано розраховувати на підставі фактичної маси тіла пацієнта згідно з інструкцією з використання препарату.

2. Перед призначенням таргетної терапії рекомендується розраховувати індекс SII для хворих на мНДКРЛ та PLR для хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ для визначення категорії осіб, які отримують максимальну користь від лікування.

3. Молекулярно-генетичного дослідження пухлинної тканини потребують пацієнти як з метастатичними, так і ранніми стадіями НДКРЛ та РГЗ.

4. Крім гістологічного та класичного ІГХ дослідження пухлинної тканини (визначення статусу HER2, експресії рецепторів естрогену, прогестерону та Ki67), необхідно враховувати особливості пухлинного мікрооточення та вивчати експресію асоційованих з пухлиною макрофагів, цитотоксичних та регуляторних Т-клітин.

5. Мутацію у гені TP53 не рекомендується враховувати при виборі лікувальної тактики та асоціювати з поганим прогнозом у пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ.

6. Мутація у гені TP53 у хворих на HER2-позитивний РГЗ асоційована з високою чутливістю до хіміотерапії, тому лікувальна схема, крім трастузумабу, обов'язково повинна включати хіміотерапію (таксани).

7. Рекомендується визначати статус гена STAT6 для оцінювання ризиків регіонарного метастазування у хворих на НДКРЛ та для визначення хворих на РГЗ, резистентних до трастузумабу.

8. Експресія Foxp3+ не має прогностичного значення для пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ, тому не рекомендується для застосування в рутинній клінічній практиці. У хворих з метастатичним HER2-позитивним РГЗ

висока експресія Foxp3+ асоційована з кращою виживаністю, тому даний біомаркер рекомендується для прогнозування ефективності таргетної терапії.

9. GLUT1 не рекомендується використовувати в рутинній клінічній практиці для прогнозування перебігу захворювання у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ.

10. Одержані результати дозволяють ідентифікувати потенційні біомаркери для розробки нових препаратів таргетної дії з метою оптимізації існуючих методів терапії або впровадження принципово нових терапевтичних напрямків.

11. Для прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на метастатичний НДКРЛ та метастатичний HER2-позитивний РГЗ рекомендовано застосовувати запропоновані діагностичні алгоритми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ, Москаленко РА, Піддубний АМ. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легені після лікування атезолізумабом. Клінічна онкологія. 2019; 9(1): 55–57. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146.
2. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ, Сердюк МІО, Терновенко ОА. Перспективи застосування найсучасніших методів діагностики раку легень. Лікарська справа. 2019; 4: 3–7. doi.org/10.31640/JVD.4.2019(1).
3. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ. Таргетна терапія немілоклітинного раку легень. ХІІІ з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду). 26–28 травня 2016 р., м. Київ. Український радіологічний журнал. 2016; дод. 1: 228.
4. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Сердюк МІО, Винниченко ОІ. Особливості диференціальної діагностики доброякісних пухлин легень та її значення для вибору хірургічної тактики. Клінічна хірургія. 2018; 85(4): 67–70. doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.67.
5. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Тарасенко СВ, Винниченко ОІ, Пустовгар ЛГ, Смородська ОМ, Сердюк МІО. Аналіз поширеності раку легень серед жінок Сумської області. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(3): 881–890.
6. Винниченко О, Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. Х науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ, 2024: 219–220.
7. Винниченко О, Москаленко Р. Розподіл макрофагів М1 та М2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

«Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 28–29.

8. Винниченко О. Роль мутантного p53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 53–54.

9. Винниченко ОІ, Привалова АО, Смородська ОМ, Винниченко ОІ, Москаленко ЮВ. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури). *Art of Medicine*. 2018; 1(5): 85–91.

10. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) серед жінок Сумської області за період 2012–2016 рр. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 323–324.

11. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Особливості метастазування в кістки скелету у пацієнтів, хворих на рак легенів. IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 21–22 квітня 2016 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2016; 2: 270.

12. Москаленко Ю, Винниченко О, Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 14 листопада 2024 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2024: 71.

13. Нікітін П, Винниченко Ю, Винниченко ОІ, Кадурін ММ. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні рака легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. XIV з'їзд онкологів та радіологів

України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokiiv.org>.

14. Привалова АО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легенів. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 343.

15. Смородська ОМ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Привалова АО, Костюченко ВВ. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021; 2(18): 116–123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116.

16. Сулаєва О, Потоцька О, Козаков Д, Лівшун С, Панько М, Винниченко О, Москаленко Ю, Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. *Практична онкологія*. 2024; 7(1): 27–35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>.

17. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. № 23. Кропивницький: Поліум, 2022: 129.

18. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. № 22. Кропивницький: Поліум, 2021: 134.

19. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. № 18. Кропивницький: Поліум, 2017: 130.

20. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної

служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 17. Кропивницький: Поліум, 2017: 144.

21. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 21. Кропивницький: Поліум, 2020: 148.

22. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 20. Кропивницький: Поліум, 2019: 102.

23. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО. та ін. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 19. Кропивницький: Поліум, 2018: 136.

24. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Горох ЄЛ, Гулак ЛО. Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 25. Кропивницький: Поліум, 2024: 129.

25. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Горох ЄЛ, Гулак ЛО. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. № 24. Кропивницький: Поліум, 2023: 145.

26. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A. et al. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019 Nov 27; 9(12): 789. doi: 10.3390/biom9120789.

27. Ahmad I, Altameemi KKA, Hani MM. et al. Shifting cold to hot tumors by nanoparticle-loaded drugs and products. *Clin Transl Oncol*. 2024 Jun 26. doi: 10.1007/s12094-024-03577-3.

28. Ahmed Y, Aynaou M, El Houmaidi A. et al. Breast cancer metastatic to the kidney: Case report. *Urol Case Rep.* 2020 Jun 16; 33: 101302. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101302.
29. Akter R, Awais M, Boopathi V. et al. Inversion of the Warburg Effect: Unraveling the Metabolic Nexus between Obesity and Cancer. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024 Feb 2; 7(3): 560-569. doi: 10.1021/acsptsci.3c00301.
30. Al Jarroudi O, El Bairi K, Abda N. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of outcomes in inflammatory breast cancer. *Biomark Med.* 2021 Oct; 15(14): 1289-1298. doi: 10.2217/bmm-2020-0717.
31. Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH. et al. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* 2024 Jan; 10: e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.
32. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 456456. doi: 10.1155/2012/456456.
33. Alarfi H, Salamoon M, Kadri M. et al. The impact of baseline body mass index on clinical outcomes in metastatic breast cancer: a prospective study. *BMC Res Notes.* 2017 Nov 2; 10(1): 550. doi: 10.1186/s13104-017-2876-2.
34. Aleixo GFP, Valente SA, Wei W, Moore HCF. Association of body composition and surgical outcomes in patients with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Nov; 202(2): 305-311. doi: 10.1007/s10549-023-07060-5.
35. Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ. et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol.* 2014 Aug; 25(8): 1536-43. doi: 10.1093/annonc/mdu191.
36. Allen GM, Frankel NW, Reddy NR. et al. Synthetic cytokine circuits that drive T cells into immune-excluded tumors. *Science.* 2022 Dec 16; 378(6625): eaba1624. doi: 10.1126/science.aba1624.
37. Allen TC, Xiao Y, Yang B. et al. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in the

United States: retrospective real world data. *Oncotarget*. 2021 Nov 9; 12(23): 2308-2315. doi: 10.18632/oncotarget.28114.

38. Allison E, Edirimanne S, Matthews J, Fuller SJ. Breast Cancer Survival Outcomes and Tumor-Associated Macrophage Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Ther*. 2023 Mar; 11(1): 27-48. doi: 10.1007/s40487-022-00214-3.

39. Aloe C, Wang H, Vlahos R. et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jun; 10(6): 2806-2818. doi: 10.21037/tlcr-20-760.

40. Amblard E, Soumelis V. Context-Dependent Effects Explain Divergent Prognostic Roles of Tregs in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 17; 14(12): 2991. doi: 10.3390/cancers14122991.

41. Anderson R, Rapoport BL, Steel HC, Theron AJ. Pro-Tumorigenic and Thrombotic Activities of Platelets in Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 25; 24(15): 11927. doi: 10.3390/ijms241511927.

42. André F., Ciruelos E.M., Juric D.. et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med Oncol*. 2021; 32: 208–217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.

43. Armbruster H, Schotte T, Götting I. et al. Aberrant p53 immunostaining patterns in breast carcinoma of no special type strongly correlate with presence and type of TP53 mutations. *Virchows Arch*. 2024 Oct; 485(4): 631-642. doi: 10.1007/s00428-024-03897-3.

44. Assoun S, Brosseau S, Steinmetz C. et al. Bevacizumab in advanced lung cancer: state of the art. *Future Oncol*. 2017 Dec; 13(28): 2515-2535. doi: 10.2217/fon-2017-0302.

45. Attalla SS, Boucher J, Proud H. et al. HER2 Δ 16 Engages ENPP1 to Promote an Immune-Cold Microenvironment in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2023 Sep 1; 11(9): 1184-1202. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0140.

46. Attili I, Passaro A, Pisapia P. et al. Uncommon EGFR Compound Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review of Available Evidence. *Curr Oncol.* 2022 Jan 9; 29(1): 255-266. doi: 10.3390/curroncol29010024.
47. Attur SK, Patel A, Attur KM. Study of expression of GLUT-1 in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: An immuno-histochemical analysis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2024 Jan-Mar; 28(1): 70-76. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_474_23.
48. Azizi E, Carr AJ, Plitas G. et al. Single-Cell Map of Diverse Immune Phenotypes in the Breast Tumor Microenvironment. *Cell.* 2018 Aug 23; 174(5): 1293-1308.e36. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.060.
49. Backman M, Strell C, Lindberg A. et al. Spatial immunophenotyping of the tumour microenvironment in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2023 May; 185: 40-52. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.012.
50. Bahremani M, Rashtchizadeh N, Sabzichi M. et al. Enhanced chemotherapeutic efficacy of docetaxel in human lung cancer cell line via GLUT1 inhibitor. *J Biochem Mol Toxicol.* 2023 Jun; 37(6): e23348. doi: 10.1002/jbt.23348.
51. Bai H, Yu J, Jia S. et al. Prognostic Value of the TP53 Mutation Location in Metastatic Breast Cancer as Detected by Next-Generation Sequencing. *Cancer Manag Res.* 2021 Apr 15; 13: 3303-3316. doi: 10.2147/CMAR.S298729.
52. Bai Y, Yin K, Su T. et al. CTHRC1 in Ovarian Cancer Promotes M2-Like Polarization of Tumor-Associated Macrophages via Regulation of the STAT6 Signaling Pathway. *Onco Targets Ther.* 2020 Jun 17; 13: 5743-5753. doi: 10.2147/OTT.S250520.
53. Bakhtiar H, Sharifi MN, Helzer KT. et al. A phenocopy signature of TP53 loss predicts response to chemotherapy. *NPJ Precis Oncol.* 2024 Oct 2; 8(1): 220. doi: 10.1038/s41698-024-00722-7.
54. Baldassarre T, Truesdell P, Craig AW. Endophilin A2 promotes HER2 internalization and sensitivity to trastuzumab-based therapy in HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2017 Oct 3; 19(1): 110. doi: 10.1186/s13058-017-0900-z.

55. Bashir MA, Abdalla M, Shao CS. et al. Dual inhibitory potential of ganoderic acid A on GLUT1/3: computational and in vitro insights into targeting glucose metabolism in human lung cancer. *RSC Adv.* 2024 Sep 6; 14(39): 28569-28584. doi: 10.1039/d4ra04454a.
56. Batra U, Biswas B, Prabhash K, Krishna MV. Differential clinicopathological features, treatments and outcomes in patients with Exon 19 deletion and Exon 21 L858R EGFR mutation-positive adenocarcinoma non-small-cell lung cancer. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Jun; 10(1): e001492. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001492.
57. Benayed R., Offin M., Mullaney K.. et al. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019; 25: 4712–4722. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0225.
58. Bertheau P, Lehmann-Che J, Varna M. et al. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *Breast.* 2013 Aug; 22 Suppl 2: S27-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.005.
59. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA. et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec; 6(12): 944-953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
60. Bianchi F, Le Noci V, Bernardo G. et al. Cigarette smoke sustains immunosuppressive microenvironment inducing M2 macrophage polarization and viability in lung cancer settings. *PLoS One.* 2024 May 22; 19(5): e0303875. doi: 10.1371/journal.pone.0303875.
61. Bisheshar SK, van der Kamp MF, de Ruiter EJ. et al. The prognostic role of tumor associated macrophages in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2022 Dec; 135: 106227. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106227.

62. Blanchette PS, Desautels DN, Pond GR. et al. Factors influencing survival among patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jul; 170(1): 169-177. doi: 10.1007/s10549-018-4734-x.
63. Blanter M, Gouwy M, Struyf S. Studying Neutrophil Function in vitro: Cell Models and Environmental Factors. *J Inflamm Res.* 2021 Jan 20; 14: 141-162. doi: 10.2147/JIR.S284941.
64. Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *Am J Physiol.* 1984 Oct; 247(4 Pt 2): F632-6. doi: 10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632.
65. Bokhari SMZ, Hamar P. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): An Angiogenesis Bypass in Malignant Tumors. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 28; 24(17): 13317. doi: 10.3390/ijms241713317.
66. Bon G, Krasniqi E, Porru M. et al. DARPP-32 and t-DARPP in the development of resistance to anti-HER2 agents. Pre-clinical evidence from the STEP study. *Neoplasia.* 2023 Nov; 45: 100937. doi: 10.1016/j.neo.2023.100937.
67. Borgeaud M, Parikh K, Banna GL. et al. Unveiling the Landscape of Uncommon EGFR Mutations in NSCLC-A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2024 Jul; 19(7): 973-983. doi: 10.1016/j.jtho.2024.03.016.
68. Borna Š, Lee E, Nideffer J. et al. Identification of unstable regulatory and autoreactive effector T cells that are expanded in patients with FOXP3 mutations. *Sci Transl Med.* 2023 Dec 20; 15(727): eadg6822. doi: 10.1126/scitranslmed.adg6822.
69. Bouzidi L, Triki H, Charfi S. et al. Prognostic Value of Natural Killer Cells Besides Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Tissues. *Clin Breast Cancer.* 2021 Dec; 21(6): e738-e747. doi: 10.1016/j.clbc.2021.02.003.
70. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

71. Bray F, Laversanne M, Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun; 74(3): 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
72. Brown D, Zingone A, Yu Y. et al. Relationship between Circulating Inflammation Proteins and Lung Cancer Diagnosis in the National Lung Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Jan; 28(1): 110-118. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0598.
73. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel).* 2021 Sep 3; 10(9): 864. doi: 10.3390/biology10090864.
74. Cantini L, Pistelli M, Merloni F. et al. Body Mass Index and Hormone Receptor Status Influence Recurrence Risk in HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2020 Feb; 20(1): e89-e98. doi: 10.1016/j.clbc.2019.06.008.
75. Cao S, Chen Y, Ren Y. et al. GLUT1 biological function and inhibition: research advances. *Future Med Chem.* 2021 Jul; 13(14): 1227-1243. doi: 10.4155/fmc-2021-0071.
76. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast.* 2024 Aug; 76: 103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756.
77. Carlsen L, Zhang S, Tian X. et al. The role of p53 in anti-tumor immunity and response to immunotherapy. *Front Mol Biosci.* 2023 Aug 1; 10: 1148389. doi: 10.3389/fmolb.2023.1148389.
78. Caruana I, Simula L, Locatelli F, Campello S. T lymphocytes against solid malignancies: winning ways to defeat tumours. *Cell Stress.* 2018 Jul 26; 2(8): 200-212. doi: 10.15698/cst2018.07.148.
79. Castagnoli L, Ladomery M, Tagliabue E, Pupa SM. The d16HER2 Splice Variant: A Friend or Foe of HER2-Positive Cancers? *Cancers (Basel).* 2019 Jun 28; 11(7): 902. doi: 10.3390/cancers11070902.

80. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB. et al. BRAF Mutations in Melanoma: Biological Aspects, Therapeutic Implications, and Circulating Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 8; 15(16): 4026. doi: 10.3390/cancers15164026.
81. Cataldo ML, De Placido P, Esposito D. et al. The effect of the alpha-specific PI3K inhibitor alpelisib combined with anti-HER2 therapy in HER2+/PIK3CA mutant breast cancer. *Front Oncol*. 2023 Jul 4; 13: 1108242. doi: 10.3389/fonc.2023.1108242.
82. Chaganty BKR, Qiu S, Gest A. et al. Trastuzumab upregulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion. *Cancer Lett*. 2018 Aug 28; 430: 47-56. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.009.
83. Chai G, Nan Y, Zhao H, Hu Q. SHP2 mediates STAT3/STAT6 signaling pathway in TAM to inhibit proliferation and metastasis of lung adenocarcinoma. *Aging (Albany NY)*. 2024 May 14; 16(18): 12498-12509. doi: 10.18632/aging.205799.
84. Chandra R, Kumari S. Environment and gynaecologic cancers. *Oncol Rev*. 2024 Oct 8; 18: 1430532. doi: 10.3389/or.2024.1430532.
85. Chao X, Liu L, Sun P. et al. Immune parameters associated with survival in metaplastic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020 Aug 18; 22(1): 92. doi: 10.1186/s13058-020-01330-6.
86. Charkiewicz R, Sulewska A, Charkiewicz A. et al. miRNA-Seq Tissue Diagnostic Signature: A Novel Model for NSCLC Subtyping. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 28; 24(17): 13318. doi: 10.3390/ijms241713318.
87. Chavoshi H, Poormolaie N, Vahedian V. et al. Vascular mimicry: A potential therapeutic target in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2022 Jun; 234: 153922. doi: 10.1016/j.prp.2022.153922.
88. Cheema P.K., Gomes M., Banerji S.. et al. Consensus Recommendations for Optimizing Biomarker Testing to Identify and Treat Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr. Oncol*. 2020; 27: 321–329. doi: 10.3747/co.27.7297.

89. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25; 39(1): 1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
90. Chen H, Qian X, Tao Y. et al. Impact of body mass index and its change on survival outcomes in patients with early breast cancer: A pooled analysis of individual-level data from BCIRG-001 and BCIRG-005 trials. *Breast*. 2023 Oct; 71: 1-12. doi: 10.1016/j.breast.2023.07.002.
91. Chen J, Yang H, Teo ASM. et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians. *Nat Genet*. 2020 Feb; 52(2): 177-186. doi: 10.1038/s41588-019-0569-6.
92. Chen J, Ye H, Xiao W. et al. Increased Dysfunctional and Plastic Regulatory T Cells in Idiopathic Orbital Inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 3; 12: 634847. doi: 10.3389/fimmu.2021.634847.
93. Chen L, Kong X, Wang Z. et al. Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J Cell Mol Med*. 2020 Mar; 24(5): 2993-3021. doi: 10.1111/jcmm.14934.
94. Chen L, Kong X, Yan C. et al. The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020 Feb 14; 13: 1397-1412. doi: 10.2147/OTT.S227171.
95. Chen L, Zhang L, He H. et al. Ubiquitin-specific protease 54 regulates GLUT1-mediated aerobic glycolysis to inhibit lung adenocarcinoma progression by modifying p53 degradation. *Oncogene*. 2024 Jun; 43(26): 2025-2037. doi: 10.1038/s41388-024-03047-8.
96. Chen Q, Hu Q, Chen Y. et al. PRMT6 methylation of STAT3 regulates tumor metastasis in breast cancer. *Cell Death Dis*. 2023 Oct 9; 14(10): 655. doi: 10.1038/s41419-023-06148-6.
97. Chen X, Zhang T, Su W. et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis*. 2022 Nov 18; 13(11): 974. doi: 10.1038/s41419-022-05408-1.

98. Chen Y, Dang J, Lin X. et al. RA Fibroblast-Like Synoviocytes Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis by miRNA-1972 Targeting p53/mTOR Signaling in Vascular Endotheliocyte. *Front Immunol.* 2022 Mar 8; 13: 793855. doi: 10.3389/fimmu.2022.793855.
99. Chen YM, Lai CH, Lin CY. et al. Body Mass Index, Weight Loss, and Mortality Risk in Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Focus on EGFR Mutation. *Nutrients.* 2021 Oct 24; 13(11): 3761. doi: 10.3390/nu13113761.
100. Chlebowski RT, Aragaki AK. Long-term breast cancer incidence trends by mammography, obesity, and menopausal hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024 Jan; 203(1): 121-124. doi: 10.1007/s10549-023-07113-9.
101. Cho JH, Lim SH, An HJ. et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10; 38(5): 488-495. doi: 10.1200/JCO.19.00931.
102. Cho U, Park HS, Im SY. et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PLoS One.* 2018 Jul 26; 13(7): e0200936. doi: 10.1371/journal.pone.0200936.
103. Ciarka A, Piątek M, Pęksa R. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines.* 2024 Mar 29; 12(4): 763. doi: 10.3390/biomedicines12040763.
104. Cohen D, Hondelink LM, Solleveld-Westerink N. et al. Optimizing Mutation and Fusion Detection in NSCLC by Sequential DNA and RNA Sequencing. *J Thorac Oncol.* 2020 Jun; 15(6): 1000-1014. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.019.
105. Consortium N. NCCN Guidlines-Non Small Cell Lung Cancer. NCCN; Plymouth Meeting, PA, USA: 2021.
106. Contat C, Ancey PB, Zangger N. et al. Combined deletion of Glut1 and Glut3 impairs lung adenocarcinoma growth. *Elife.* 2020 Jun 23; 9: e53618. doi: 10.7554/eLife.53618.

107. Cortese N, Donadon M, Rigamonti A, Marchesi F. Macrophages at the crossroads of anticancer strategies. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jun 1; 24(7): 1271-1283. doi: 10.2741/4779.
108. Coutant C, Rouzier R, Qi Y. et al. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15; 17(8): 2591-601. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1045.
109. Cozzolino M, Cocco S, Piezzo M. et al. A Psychosocial Genomics Pilot Study in Oncology for Verifying Clinical, Inflammatory and Psychological Effects of Mind-Body Transformations-Therapy (MBT-T) in Breast Cancer Patients: Preliminary Results. *J Clin Med*. 2021 Jan 3; 10(1): 136. doi: 10.3390/jcm10010136.
110. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr)*. 2020 Feb; 43(1): 1-18. doi: 10.1007/s13402-019-00489-1.
111. Cullinane C, Creavin B, O'Leary DP. et al. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2020 Dec; 20(6): e675-e681. doi: 10.1016/j.clbc.2020.05.008.
112. Daher S, Zer A, Tschernichovsky R. et al. Driver mutation characteristics of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023 Apr; 178: 229-236. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.02.023.
113. Dai F, Liu L, Che G. et al. The number and microlocalization of tumor-associated immune cells are associated with patient's survival time in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2010 May 20; 10: 220. doi: 10.1186/1471-2407-10-220.
114. Darwich A, Silvestri A, Benmebarek MR. et al. Paralysis of the cytotoxic granule machinery is a new cancer immune evasion mechanism mediated by chitinase 3-like-1. *J Immunother Cancer*. 2021 Nov; 9(11): e003224. doi: 10.1136/jitc-2021-003224.

115. De Angelis C, Nagi C, Hoyt CC. et al. Evaluation of the Predictive Role of Tumor Immune Infiltrate in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Anti-HER2 Therapy without Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020 Feb 1; 26(3): 738-745. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1402.
116. De SK. First Approval of Adagrasib for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *Curr Med Chem.* 2024; 31(3): 266-272. doi: 10.2174/0929867330666230330122000.
117. De SK. Sotorasib: First Approved KRAS Mutation Inhibitor for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Med Chem.* 2023; 30(9): 1000-1002. doi: 10.2174/0929867329666220907161505.
118. Debbi K, Grellier N, Loganadane G. et al. Interaction between Radiation Therapy and Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: Literature Review, Levels of Evidence for Safety and Recommendations for Optimal Treatment Sequence. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 13; 15(8): 2278. doi: 10.3390/cancers15082278.
119. Dees S, Ganesan R, Singh S, Grewal IS. Regulatory T cell targeting in cancer: Emerging strategies in immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2021 Feb; 51(2): 280-291. doi: 10.1002/eji.202048992.
120. Degnim AC, Brahmbhatt RD, Radisky DC. et al. Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Apr; 144(3): 539-49. doi: 10.1007/s10549-014-2896-8.
121. Delikgoz Soykut E, Kemal Y, Karacin C. et al. Prognostic impact of immune inflammation biomarkers in predicting survival and radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022 Feb; 66(1): 146-157. doi: 10.1111/1754-9485.13341.
122. Dempsey N, Sandoval A, Mahtani R. Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Is There an Optimal Sequence of Therapy? *Curr Treat Options Oncol.* 2023 Sep; 24(9): 1120-1137. doi: 10.1007/s11864-023-01108-w.
123. Deng C, Huo M, Chu H. et al. Exosome circATP8A1 induces macrophage M2 polarization by regulating the miR-1-3p/STAT6 axis to promote gastric cancer progression. *Mol Cancer.* 2024 Mar 8; 23(1): 49. doi: 10.1186/s12943-024-01966-4.

124. Denny EC, Kane SE. t-Darpp Promotes Enhanced EGFR Activation and New Drug Synergies in Her2-Positive Breast Cancer Cells. *PLoS One*. 2015 Jun 29; 10(6): e0132267. doi: 10.1371/journal.pone.0132267.
125. Deshpand R, Chandra M, Rauthan A. Evolving trends in lung cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. *Indian J Cancer*. 2022 Mar; 59(Supplement): S90-S105. doi: 10.4103/ijc.IJC_52_21.
126. Dibra D, Moyer SM, El-Naggar AK. et al. Triple-negative breast tumors are dependent on mutant p53 for growth and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Aug 22; 120(34): e2308807120. doi: 10.1073/pnas.2308807120.
127. Dieci MV, Miglietta F, Guarneri V. Immune Infiltrates in Breast Cancer: Recent Updates and Clinical Implications. *Cells*. 2021 Jan 23; 10(2): 223. doi: 10.3390/cells10020223.
128. Dieci MV, Miglietta F, Guarneri V. Immune Infiltrates in Breast Cancer: Recent Updates and Clinical Implications. *Cells*. 2021 Jan 23; 10(2): 223. doi: 10.3390/cells10020223.
129. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM. et al. Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20; 23(6): 1152–1160. doi: 10.1200/JCO.2005.09.055.
130. Ding N, Huang J, Li N. et al. Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer*. 2020 Mar 19; 20(1): 235. doi: 10.1186/s12885-020-06750-3.
131. Ding Y, Ma M, Li Q. et al. Clinical significance of sHER2-ECD and calpain-10 expression in tumor tissues of patients with breast cancer. *Oncol Rep*. 2020 Jun; 43(6): 2093-2104. doi: 10.3892/or.2020.7564.
132. DiScala M, Najor MS, Yung T. et al. Loss of STAT6 leads to anchorage-independent growth and trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer cells. *PLoS One*. 2020 Jun 11; 15(6): e0234146. doi: 10.1371/journal.pone.0234146.

133. Do SK, Jeong JY, Lee SY. et al. Glucose Transporter 1 Gene Variants Predict the Prognosis of Patients with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct; 25(11): 3396-3403. doi: 10.1245/s10434-018-6677-1.
134. Dogan F, Biray Avci C. Correlation between telomerase and mTOR pathway in cancer stem cells. *Gene*. 2018 Jan 30; 641: 235–239. doi: 10.1016/j.gene.2017.09.072.
135. Dreyer CA, VanderVorst K, Free S. et al. The role of membrane mucin MUC4 in breast cancer metastasis. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Nov 24; 29(1): R17-R32. doi: 10.1530/ERC-21-0083.
136. Du D, Liu C, Qin M. et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Feb; 12(2): 558-580. doi: 10.1016/j.apsb.2021.09.019.
137. Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L. Turning Cold into Hot: Firing up the Tumor Microenvironment. *Trends Cancer*. 2020 Jul; 6(7): 605-618. doi: 10.1016/j.trecan.2020.02.022.
138. Dudiki T, Veleparambil M, Zhevlakova I. et al. Mechanism of Tumor-Platelet Communications in Cancer. *Circ Res*. 2023 May 26; 132(11): 1447-1461. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321861.
139. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E. et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Dec 1; 7(1): 150. doi: 10.1038/s41523-021-00346-1.
140. Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. *Cell Death Differ*. 2022 May; 29(5): 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z.
141. Engin A. Obesity-Associated Breast Cancer: Analysis of Risk Factors and Current Clinical Evaluation. *Adv Exp Med Biol*. 2024; 1460: 767-819. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_26.
142. Espinosa-Sánchez A, Suárez-Martínez E, Sánchez-Díaz L, Carnero A. Therapeutic Targeting of Signaling Pathways Related to Cancer Stemness. *Front Oncol*. 2020 Aug 26; 10: 1533. doi: 10.3389/fonc.2020.01533.

143. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL. et al. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19(3): 254-266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>.
144. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021 Jan; 19(1): 40-50.
145. Facchinetti F., Lacroix L., Mezquita L.. et al. Molecular mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*. 2020; 132: 211–223. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.025.
146. Faida P, Attiogbe MKI, Majeed U. et al. Lung cancer treatment potential and limits associated with the STAT family of transcription factors. *Cell Signal*. 2023 Sep; 109: 110797. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110797.
147. Fan Y, Wang Y, He L. et al. Clinical features of patients with HER2-positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival. *ESMO Open*. 2021 Aug; 6(4): 100232. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100232.
148. Fan Z, Zhang Q, Feng L. et al. Genomic landscape and prognosis of patients with TP53-mutated non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2022 Feb; 10(4): 188. doi: 10.21037/atm-22-412.
149. Fang Q, Yu J, Li W. et al. Prognostic value of inflammatory and nutritional indexes among advanced NSCLC patients receiving PD-1 inhibitor therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023 Feb; 50(2): 178-190. doi: 10.1111/1440-1681.13740.
150. Faria SS, Costantini S, de Lima VCC. et al. NLRP3 inflammasome-mediated cytokine production and pyroptosis cell death in breast cancer. *J Biomed Sci*. 2021 Apr 12; 28(1): 26. doi: 10.1186/s12929-021-00724-8.
151. Ferraro GB, Ali A, Luengo A et al. Fatty acid synthesis is required for breast cancer brain metastasis. *Nat Cancer*. 2021 Apr; 2(4): 414-428. doi: 10.1038/s43018-021-00183-y.

152. Ferreira E, Ferreira D, Relvas-Santos M. et al. Aberrantly Glycosylated GLUT1 as a Poor Prognosis Marker in Aggressive Bladder Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 19; 25(6): 3462. doi: 10.3390/ijms25063462.
153. Filipits M, Dafni U, Gnant M. et al. TransHERA investigators. Association of p27 and Cyclin D1 Expression and Benefit from Adjuvant Trastuzumab Treatment in HER2-Positive Early Breast Cancer: A TransHERA Study. *Clin Cancer Res.* 2018 Jul 1; 24(13): 3079-3086. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3473.
154. Fogazzi V, Kapahnke M, Cataldo A. et al. The Role of MicroRNAs in HER2-Positive Breast Cancer: Where We Are and Future Prospective. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 29; 14(21): 5326. doi: 10.3390/cancers14215326.
155. Fountzilas G, Giannoulatou E, Alexopoulou Z. et al. TP53 mutations and protein immunopositivity may predict for poor outcome but also for trastuzumab benefit in patients with early breast cancer treated in the adjuvant setting. *Oncotarget.* 2016 May 31; 7(22): 32731-53. doi: 10.18632/oncotarget.9022.
156. Fregni M, Ciribilli Y, Zawacka-Pankau JE. The Therapeutic Potential of the Restoration of the p53 Protein Family Members in the EGFR-Mutated Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 29; 23(13): 7213. doi: 10.3390/ijms23137213.
157. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Dec; 14(12): 717-734. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
158. Fu C, Jiang L, Hao S. et al. Activation of the IL-4/STAT6 Signaling Pathway Promotes Lung Cancer Progression by Increasing M2 Myeloid Cells. *Front Immunol.* 2019 Nov 13; 10: 2638. doi: 10.3389/fimmu.2019.02638.
159. Fu X, Tan W, Song Q. et al. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 1; 10: 813457. doi: 10.3389/fcell.2022.813457.
160. Gale M, Li Y, Cao J. et al. Acquired Resistance to HER2-Targeted Therapies Creates Vulnerability to ATP Synthase Inhibition. *Cancer Res.* 2020 Feb 1; 80(3): 524-535. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3985.

161. Gallardo A, Lerma E, Escuin D. et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas. *Br J Cancer*. 2012 Apr 10; 106(8): 1367-73. doi: 10.1038/bjc.2012.85.
162. Gao ZH, Li CX, Liu M, Jiang JY. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Nov 25; 20(1): 1150. doi: 10.1186/s12885-020-07654-y.
163. Garrido J, Bernal Y, González E. et al. Beyond tobacco: genomic disparities in lung cancer between smokers and never-smokers. *BMC Cancer*. 2024 Aug 3; 24(1): 951. doi: 10.1186/s12885-024-12737-1.
164. Garrido-Martin EM, Mellows TWP, Clarke J. et al. M1hot tumor-associated macrophages boost tissue-resident memory T cells infiltration and survival in human lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul; 8(2): e000778. doi: 10.1136/jitc-2020-000778.
165. Gomes AS, Ramos H, Soares J, Saraiva L. p53 and glucose metabolism: an orchestra to be directed in cancer therapy. *Pharmacol Res*. 2018 May; 131: 75-86. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.015.
166. Gong R, Wang J, Xing Y. et al. Expression landscape of cancer-FOXP3 and its prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Lett*. 2024 May 28; 590: 216838. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216838.
167. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ. et al. Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017 Nov; 51(11): 976-980. doi: 10.1177/1060028017715727.
168. Gray J., Thompson J.C., Carpenter E.L.. et al. Plasma Cell-Free DNA Genotyping: From an Emerging Concept to a Standard-of-Care Tool in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2021 doi: 10.1002/onco.13889.
169. Grell P, Borilova S, Fabian P. et al. FoxP3 Expression in Tumor-Infiltrating Lymphocytes as Potential Predictor of Response to Immune Checkpoint

Inhibitors in Patients with Advanced Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 22; 15(6): 1901. doi: 10.3390/cancers15061901.

170. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul 16; 51(1): 27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.

171. Grevys A, Frick R, Mester S. et al. Antibody variable sequences have a pronounced effect on cellular transport and plasma half-life. *iScience*. 2022 Jan 10; 25(2): 103746. doi: 10.1016/j.isci.2022.103746.

172. Gu J, Zhou Y, Huang L. et al. TP53 mutation is associated with a poor clinical outcome for non-small cell lung cancer: Evidence from a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Dec; 5(6): 705-713. doi: 10.3892/mco.2016.1057.

173. Gumilar KE, Chin Y, Ibrahim IH. et al. Heat Shock Factor 1 Inhibition: A Novel Anti-Cancer Strategy with Promise for Precision Oncology. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 27; 15(21): 5167. doi: 10.3390/cancers15215167.

174. Guo G, Li G, Liu Y. et al. Next-Generation Sequencing Reveals High Uncommon EGFR Mutations and Tumour Mutation Burden in a Subgroup of Lung Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021 Apr 6; 11: 621422. doi: 10.3389/fonc.2021.621422.

175. Guti E, Bede ÁM, Váróczy C, Hegedűs C, Demény MÁ, Virág L. High-Content Screening Assay for the Identification of Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Modifying Compounds. *J Vis Exp*. 2023 Aug 18; (198). doi: 10.3791/64485.

176. Guven DC, Sahin TK, Erul E. et al. The association between albumin levels and survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Front Mol Biosci*. 2022 Dec 2; 9: 1039121. doi: 10.3389/fmolb.2022.1039121.

177. Haemmerle M, Taylor ML, Gutschner T. et al. Platelets reduce anoikis and promote metastasis by activating YAP1 signaling. *Nat Commun*. 2017 Aug 21; 8(1): 310. doi: 10.1038/s41467-017-00411-z.

178. Han DS, Lee EO. Leptin Promotes Vasculogenic Mimicry in Breast Cancer Cells by Regulating Aquaporin-1. *Int J Mol Sci.* 2024 May 10; 25(10): 5215. doi: 10.3390/ijms25105215.
179. Han J, Qu H, Han M. et al. MSC-induced lncRNA AGAP2-AS1 promotes stemness and trastuzumab resistance through regulating CPT1 expression and fatty acid oxidation in breast cancer. *Oncogene.* 2021 Jan; 40(4): 833–847. doi: 10.1038/s41388-020-01574-8.
180. Hao B, Dong H, Xiong R. et al. Identification of SLC2A1 as a predictive biomarker for survival and response to immunotherapy in lung squamous cell carcinoma. *Comput Biol Med.* 2024 Mar; 171: 108183. doi: 10.1016/j.combiomed.2024.108183.
181. Haricharan S, Li Y. STAT signaling in mammary gland differentiation, cell survival and tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Jan 25; 382(1): 560-569. doi: 10.1016/j.mce.2013.03.014.
182. Harris MA, Savas P, Virassamy B. et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2024 Aug; 24(8): 554-577. doi: 10.1038/s41568-024-00714-6.
183. Harris RJ, Cheung A, Ng JCF. et al. Tumor-Infiltrating B Lymphocyte Profiling Identifies IgG-Biased, Clonally Expanded Prognostic Phenotypes in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res.* 2021 Aug 15; 81(16): 4290-4304. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3773.
184. Hartman ZC, Yang XY, Glass O. et al. HER2 overexpression elicits a proinflammatory IL-6 autocrine signaling loop that is critical for tumorigenesis. *Cancer Res.* 2011 Jul 1; 71(13): 4380–4391. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0308.
185. Haslam A, Kim MS, Prasad V. Updated estimates of eligibility for and response to genome-targeted oncology drugs among US cancer patients, 2006-2020. *Annals of Oncology.* 2021 (7): 926-932. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.003.

186. Hatzioannou A, Boumpas A, Papadopoulou M. et al. Regulatory T Cells in Autoimmunity and Cancer: A Duplicitous Lifestyle. *Front Immunol.* 2021 Sep 3; 12: 731947. doi: 10.3389/fimmu.2021.731947.
187. He K, Barsoumian HB, Puebla-Osorio N. et al. Inhibition of STAT6 with Antisense Oligonucleotides Enhances the Systemic Antitumor Effects of Radiotherapy and Anti-PD-1 in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2023 Apr 3; 11(4): 486-500. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0547.
188. Heer E, Harper A, Escandor N et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020 Aug; 8(8): e1027-e1037. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1.
189. Heinhuis KM, Beijnen JH, Hendriks JJMA. Follow up survey for implementation of fixed-dosing of monoclonal antibodies. *Int J Clin Pharm.* 2020 Feb; 42(1): 3-6. doi: 10.1007/s11096-020-00971-z.
190. Heinrich B, Korangy F. Plasticity of Innate Lymphoid Cells in Cancer. *Front Immunol.* 2022 May 19; 13: 886520. doi: 10.3389/fimmu-13-886520.
191. Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE. et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist.* 2017 Oct; 22(10): 1212-1221. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0167.
192. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Aug; 1876(1): 188556. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188556.
193. Hirayama S, Ishii G, Nagai K. et al. Prognostic impact of CD204-positive macrophages in lung squamous cell carcinoma: possible contribution of Cd204-positive macrophages to the tumor-promoting microenvironment. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec; 7(12): 1790-1797. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182745968.
194. Honkanen TJ, Tikkanen A, Karihtala P. et al. Prognostic and predictive role of tumour-associated macrophages in HER2 positive breast cancer. *Sci Rep.* 2019 Jul 29; 9(1): 10961. doi: 10.1038/s41598-019-47375-2.

195. Hori A, Shimoda M, Naoi Y. et al. Vasculogenic mimicry is associated with trastuzumab resistance of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019 Aug 6; 21(1): 88. doi: 10.1186/s13058-019-1167-3.
196. Horie S, Saito Y, Kogure Y. et al. Pan-Cancer Comparative and Integrative Analyses of Driver Alterations Using Japanese and International Genomic Databases. *Cancer Discov.* 2024 May 1; 14(5): 786-803. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0902.
197. Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. *Discov Oncol.* 2024 Oct 15; 15(1): 561. doi: 10.1007/s12672-024-01435-w.
198. Hou Y, Nitta H, Li Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. *Cancers (Basel).* 2023 May 9; 15(10): 2664. doi: 10.3390/cancers15102664.
199. Hu C, Long L, Lou J. et al. CTC-neutrophil interaction: A key driver and therapeutic target of cancer metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2024 Nov; 180: 117474. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117474.
200. Huai Q, Luo C, Song P. et al. Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy. *Cancer Sci.* 2023 Dec; 114(12): 4484-4498. doi: 10.1111/cas.15964.
201. Huang CS, Yang Y, Kwong A. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jun; 187(3): 759-768. doi: 10.1007/s10549-021-06166-y.
202. Huang H, Li L, Luo W. et al. Lymphocyte percentage as a valuable predictor of prognosis in lung cancer. *J Cell Mol Med.* 2022 Apr; 26(7): 1918-1931. doi: 10.1111/jcmm.17214.

203. Huang L, Yin Y, Qian D. et al. IRF7 and IFIT2 in mediating different hemorrhage outcomes for non-small cell lung cancer after bevacizumab treatment. *J Thorac Dis.* 2023 Apr 28; 15(4): 2022-2036. doi: 10.21037/jtd-23-389.
204. Huang W, Luo J, Wen J, Jiang M. The Relationship Between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Surg.* 2022 Jun 30; 9: 898304. doi: 10.3389/fsurg.2022.898304.
205. Huang X, Cao J, Zu X. Tumor-associated macrophages: An important player in breast cancer progression. *Thorac Cancer.* 2022 Feb; 13(3): 269-276. doi: 10.1111/1759-7714.14268. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Thorac Cancer.* 2022 Dec; 13(23): 3437. doi: 10.1111/1759-7714.14709.
206. Huang X, Nepovimova E, Adam V. et al. Neutrophils in Cancer immunotherapy: friends or foes? *Mol Cancer.* 2024 May 18; 23(1): 107. doi: 10.1186/s12943-024-02004-z.
207. Huijbers EJ, van Beijnum JR, Thijssen VL. et al. Role of the tumor stroma in resistance to anti-angiogenic therapy. *Drug Resist Updat.* 2016 Mar; 25: 26-37. doi: 10.1016/j.drug.2016.02.002.
208. Hummel M, Bosje T, Shaw A. et al. A pharmacokinetics study of proposed bevacizumab biosimilar MYL-1402O vs EU-bevacizumab and US-bevacizumab. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 Feb; 148(2): 487-496. doi: 10.1007/s00432-021-03628-0.
209. Hunter, FW, Barker HR, Lipert B. et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2020; 122: 603–612.
210. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 115–126.
211. Hwang I, Kim JW, Ylaya K. et al. Tumor-associated macrophage, angiogenesis and lymphangiogenesis markers predict prognosis of non-small cell lung

cancer patients. *J Transl Med.* 2020 Nov 23; 18(1): 443. doi: 10.1186/s12967-020-02618-z.

212. Ichihara E, Harada D, Inoue K. et al. The impact of body mass index on the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020 Jan; 139: 140-145. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.011.

213. Imamura M, Morimoto T, Egawa C. et al. Significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for progression-free survival of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine. *Sci Rep.* 2019 Feb 12; 9(1): 1811. doi: 10.1038/s41598-018-37633-0.

214. Imyanitov EN, Preobrazhenskaya EV, Orlov SV. Current status of molecular diagnostics for lung cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2024; 5(3): 742-765. doi: 10.37349/etat.2024.00244.

215. Inoue Y, Fujishima M, Ono M. et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Nov; 196(2): 341-348. doi: 10.1007/s10549-022-06726-w.

216. Ishizuka Y, Horimoto Y, Nakamura M. et al. Predictive Factors for Non-sentinel Nodal Metastasis in Patients With Sentinel Lymph Node-positive Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Aug; 40(8): 4405-4412. doi: 10.21873/anticancer.14445.

217. Islam MR, Siddiqua SM, Islam R. et al. Lung Cancer in Bangladesh. *J Thorac Oncol.* 2023 Aug; 18(8): 972-980. doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.005.

218. Isogai A, Kotani H, Sawaki M. et al. Single-dose trastuzumab monotherapy achieved pathological complete response (pCR) in a patient with HER2-positive breast cancer: a case report. *Surg Case Rep.* 2023 Jun 21; 9(1): 112. doi: 10.1186/s40792-023-01661-4.

219. Itchins M, Lau B, Hudson AL. et al. ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer in 2020: Real-World Triumphs in an Era of Multigeneration ALK-Inhibitor Sequencing Informed by Drug Resistance Profiling. *Oncologist.* 2020 Aug; 25(8): 641-649. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0075.

220. Ito R, Yashiro M, Tsukioka T et al. GLUT1 and PKM2 may be useful prognostic predictors in patients with non-small cell lung cancer following curative R0 resection. *Oncol Lett.* 2023 Feb 10; 25(3): 129. doi: 10.3892/ol.2023.13715.
221. Jääskeläinen MM, Tiainen S, Siiskonen H et al. The prognostic and predictive role of tumor-infiltrating lymphocytes (FoxP3 + and CD8 +) and tumor-associated macrophages in early HER2 + breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Sep; 201(2): 183-192. doi: 10.1007/s10549-023-07017-8.
222. Jääskeläinen MM, Tumelius R, Hämäläinen K. et al. High Numbers of CD163+ Tumor-Associated Macrophages Predict Poor Prognosis in HER2+ Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 1; 16(3): 634. doi: 10.3390/cancers16030634.
223. Jackute J, Zemaitis M, Pranys D. et al. The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3(+)CD4(+), CD4(+) and CD8(+) T cells in resected non-small cell lung cancer. *J Inflamm (Lond).* 2015 Nov 23; 12: 63. doi: 10.1186/s12950-015-0108-x.
224. Jackute J, Zemaitis M, Pranys D. et al. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. *BMC Immunol.* 2018 Jan 24; 19(1): 3. doi: 10.1186/s12865-018-0241-4.
225. Jamiyan T, Kuroda H, Yamaguchi R. et al. CD68- and CD163-positive tumor-associated macrophages in triple negative cancer of the breast. *Virchows Arch.* 2020 Dec; 477(6): 767-775. doi: 10.1007/s00428-020-02855-z.
226. Jänne P.A., Riely G.J., Gadgeel S.M.. et al. Adagrasib in Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387: 120–131.
227. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al. Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol.* 2022 Jun; 33(6): 602-615. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.225.
228. Jemal A, Schafer EJ, Sung H. et al. The Burden of Lung Cancer in Women Compared With Men in the US. *JAMA Oncol.* 2023 Dec 1; 9(12): 1727-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.4415.

229. Jensen SM, Meijer SL, Kurt RA. et al. Regression of a mammary adenocarcinoma in STAT6^{-/-} mice is dependent on the presence of STAT6-reactive T cells. *J Immunol* 2003; 170: 2014–21.
230. Jeong H, Hwang I, Kang SH. et al. Tumor-Associated Macrophages as Potential Prognostic Biomarkers of Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2019 Mar; 22(1): 38-51. doi: 10.4048/jbc.2019.22.e5.
231. Jeong J, Shin JH, Li W. et al. MAL2 mediates the formation of stable HER2 signaling complexes within lipid raft-rich membrane protrusions in breast cancer cells. *Cell Rep*. 2021 Dec 28; 37(13): 110160. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110160.
232. Jeong SM, Lee DH, Giovannucci EL. Predicted lean body mass, fat mass and risk of lung cancer: prospective US cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2019 Dec; 34(12): 1151-1160. doi: 10.1007/s10654-019-00587-2.
233. Ji W, Guo W. Male Accessory Breast Cancer Successfully Treated With Single-Agent Trastuzumab: A Case Report. *Am J Mens Health*. 2023 May-Jun; 17(3): 15579883231171010. doi: 10.1177/15579883231171010.
234. Jiang C, Lu Y, Zhang S, Huang Y. Systemic Immune-Inflammation Index Is Superior to Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prognostic Assessment of Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 18; 2020: 7961568. doi: 10.1155/2020/7961568.
235. Jiang H, Li B, Wu M. et al. Association of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) and Gustave Roussy Immune (GRIIm) score with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with gastrointestinal and lung cancer. *BMC Cancer*. 2024 Apr 8; 24(1): 428. doi: 10.1186/s12885-024-12149-1.
236. Jiang L, Fang J, Ding J. High Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Survival in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab. *Cancer Manag Res*. 2020 Jan 21; 12: 475-484. doi: 10.2147/CMAR.S231444.

237. Jiang RY, Zhu JY, Zhang HP. et al. STAT3: Key targets of growth-promoting receptor positive breast cancer. *Cancer Cell Int.* 2024 Oct 28; 24(1): 356. doi: 10.1186/s12935-024-03541-9.
238. Jiang W, Cheng H, Yu L. et al. Mutation patterns and evolutionary action score of TP53 enable identification of a patient population with poor prognosis in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023 Mar; 12(6): 6649-6658. doi: 10.1002/cam4.5447.
239. Jiang Y, Fang X, Xiang Y. et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC with Uncommon EGFR Mutations: A Narrative Review. *Curr Oncol.* 2023 May 28; 30(6): 5337-5349. doi: 10.3390/curroncol30060405.
240. Jill N, Bhootra S, Kannanthodi S. et al. Interplay between signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins and cancer: involvement, therapeutic and prognostic perspective. *Clin Exp Med.* 2023 Dec; 23(8): 4323-4339. doi: 10.1007/s10238-023-01198-8.
241. Jin Z, Hammoud H, Bhandage AK. et al. GABA-mediated inhibition of human CD4⁺ T cell functions is enhanced by insulin but impaired by high glucose levels. *EBioMedicine.* 2024 Jul; 105: 105217. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105217.
242. John T, Taylor A, Wang H. et al. Uncommon EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A systematic literature review of prevalence and clinical outcomes. *Cancer Epidemiol.* 2022 Feb; 76: 102080. doi: 10.1016/j.canep.2021.102080.
243. Johnson KE, Ceglowski JR, Roweth HG. et al. Aspirin inhibits platelets from reprogramming breast tumor cells and promoting metastasis. *Blood Adv.* 2019 Jan 22; 3(2): 198-211. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026161.
244. Johnson KE, Ceglowski JR, Roweth HG. et al. Aspirin inhibits platelets from reprogramming breast tumor cells and promoting metastasis. *Blood Adv.* 2019 Jan 22; 3(2): 198-211. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026161.
245. Jorgovanovic D, Song M, Wang L, Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020 Sep 29; 8: 49. doi: 10.1186/s40364-020-00228-x.

246. Ju Q, Huang T, Zhang Y. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with different EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12; 100(6): e24640. doi: 10.1097/MD.00000000000024640.
247. Judd J, Abdel Karim N, Khan H. et al. Characterization of KRAS Mutation Subtypes in Non-small Cell Lung Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2021 Dec; 20(12): 2577-2584. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0201.
248. Kacha AK, Fallarino F, Markiewicz MA, Gajewski TF . Cutting edge: spontaneous rejection of poorly immunogenic P1.HTR tumors by Stat6-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 6024–8.
249. Kaminuma Y, Nakai T, Aokage K. et al. Prognostic significance of micronest in cancer stroma in resected lung squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2024 Aug; 150: 20-28. doi: 10.1016/j.humpath.2024.06.010.
250. Kang L, Chen X, Qi P. et al. Research progress on the correlation between obesity and the occurrence and development of kidney cancer: a narrative review. *Transl Cancer Res*. 2024 Oct 31; 13(10): 5678-5690. doi: 10.21037/tcr-24-744.
251. Kang MK, Lee SY, Choi JE. et al. Prognostic significance of genetic variants in GLUT1 in stage III non-small cell lung cancer treated with radiotherapy. *Thorac Cancer*. 2021 Mar; 12(6): 874-879. doi: 10.1111/1759-7714.13851.
252. Kang SU, Cho SY, Jeong H. et al. Matrix metalloproteinase 11 (MMP11) in macrophages promotes the migration of HER2-positive breast cancer cells and monocyte recruitment through CCL2-CCR2 signaling. *Lab Invest*. 2022 Apr; 102(4): 376-390. doi: 10.1038/s41374-021-00699-y.
253. Karpathiou G, Papoudou-Bai A, Ferrand E. et al. STAT6: A review of a signaling pathway implicated in various diseases with a special emphasis in its usefulness in pathology. *Pathol Res Pract*. 2021 Jul; 223: 153477. doi: 10.1016/j.prp.2021.153477.
254. Kaseda K, Ishii G, Aokage K. et al. Identification of intravascular tumor microenvironment features predicting the recurrence of pathological stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2013 Sep; 104(9): 1262-9. doi: 10.1111/cas.12219.

255. Kashizaki F, Tanaka A, Hattori S, Sugimoto S. Dabrafenib-trametinib combination therapy re-challenge in advanced BRAFV600E-mutant non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Jan; 143: 31-32. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.002.
256. Kashyap D, Pal D, Sharma R et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18; 2022: 9605439. doi: 10.1155/2022/9605439. Retraction in: *Biomed Res Int*. 2023 Dec 29; 2023: 9872034. doi: 10.1155/2023/9872034.
257. Kathiresan N, Ramachandran S, Kulanthaivel L. Next-Generation Sequencing to Study the DNA Interaction. *Methods Mol Biol*. 2024; 2719: 249-264. doi: 10.1007/978-1-0716-3461-5_14.
258. Katsonis P, Lichtarge O. A formal perturbation equation between genotype and phenotype determines the Evolutionary Action of protein-coding variations on fitness. *Genome Res*. 2014 Dec; 24(12): 2050-8. doi: 10.1101/gr.176214.114.
259. Kciuk M, Marciniak B, Mojzych M, Kontek R. Focus on UV-Induced DNA Damage and Repair-Disease Relevance and Protective Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 1; 21(19): 7264. doi: 10.3390/ijms21197264.
260. Keit E, Coutu B, Zhen W. et al. Systemic inflammation is associated with inferior disease control and survival in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2021 Feb; 9(3): 227. doi: 10.21037/atm-20-6710.
261. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Aug; 49(8): 493-507. doi: 10.2165/11531280-000000000-00000.
262. Kennedy MC, Lowe SW. Mutant p53: it's not all one and the same. *Cell Death Differ*. 2022 May; 29(5): 983-987. doi: 10.1038/s41418-022-00989-y.
263. Kilvaer TK, Paulsen EE, Andersen S. et al. Digitally quantified CD8+ cells: the best candidate marker for an immune cell score in non-small cell lung cancer? *Carcinogenesis*. 2020 Dec 31; 41(12): 1671-1681. doi: 10.1093/carcin/bgaa105.
264. Kinoshita F, Takada K, Yamada Y. et al. Combined Evaluation of Tumor-Infiltrating CD8 + and FoxP3 + Lymphocytes Provides Accurate Prognosis in Stage IA

Lung Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun; 27(6): 2102-2109. doi: 10.1245/s10434-019-08029-9.

265. Kiriū T, Yamamoto M, Nagano T. et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2018 Feb 15; 13(2): e0193018. doi: 10.1371/journal.pone.0193018.

266. Klapper LN, Waterman H, Sela M, Yarden Y. Tumor-inhibitory antibodies to HER2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER2. *Cancer Res*. 2000 Jul 1; 60(13): 3384-8.

267. Kobayashi S, Karube Y, Matsumura Y. et al. Inflammatory Risk Factors for Early Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer Within One Year Following Curative Resection. *World J Surg*. 2020 Oct; 44(10): 3510-3521. doi: 10.1007/s00268-020-05612-0.

268. Koehne P, Willam C, Strauss E. et al. Lack of hypoxic stimulation of VEGF secretion from neutrophils and platelets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Aug; 279(2): H817-24. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.2.H817.

269. Koh YW, Lee SJ, Park SY. Differential expression and prognostic significance of GLUT1 according to histologic type of non-small-cell lung cancer and its association with volume-dependent parameters. *Lung Cancer*. 2017 Feb; 104: 31-37. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.12.003.

270. Kokeza J, Strikic A, Ogorevc M. et al. The Effect of GLUT1 and HIF-1 α Expressions on Glucose Uptake and Patient Survival in Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 24; 24(13): 10575. doi: 10.3390/ijms241310575.

271. Koletsa T, Kotoula V, Koliou GA. et al. Prognostic impact of stromal and intratumoral CD3, CD8 and FOXP3 in adjuvantly treated breast cancer: do they add information over stromal tumor-infiltrating lymphocyte density? *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Aug; 69(8): 1549-1564. doi: 10.1007/s00262-020-02557-0.

272. Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol Carcinog*. 2019 Sep; 58(9): 1531-1550. doi: 10.1002/mc.23048.

273. Kozhukhov S, Dovganych N, Smolanka I. et al. Cancer and War in Ukraine: How the World Can Help Win This Battle. *JACC CardioOncol.* 2022 Apr 12; 4(2): 279-282. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.001.
274. Koziel JE, Herbert BS. The telomerase inhibitor imetelstat alone, and in combination with trastuzumab, decreases the cancer stem cell population and self-renewal of HER2+ breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb; 149(3): 607–618. doi: 10.1007/s10549-015-3270-1.
275. Krasniqi E, Pizzuti L, Barchiesi G. et al. Impact of BMI on HER2+ metastatic breast cancer patients treated with pertuzumab and/or trastuzumab emtansine. Real-world evidence. *J Cell Physiol.* 2020 Nov; 235(11): 7900-7910. doi: 10.1002/jcp.29445.
276. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND. et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer.* 2024 Apr 15; 130(8): 1330-1348. doi: 10.1002/cncr.35128.
277. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res.* 2020 Apr 1; 10(4): 1045-1067.
278. Kucuk A, Ozkan EE, Eskici Oztep S. et al. The Influence of Systemic Inflammation Response Index on Survival Outcomes of Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Oncol.* 2020 Dec 16; 2020: 8832145. doi: 10.1155/2020/8832145.
279. Kumar T, Nee K, Wei R. et al. A spatially resolved single-cell genomic atlas of the adult human breast. *Nature.* 2023 Aug; 620(7972): 181-191. doi: 10.1038/s41586-023-06252-9.
280. Kumari A, Jha A, Tiwari A. et al. Role and regulation of GLUT1/3 during oral cancer progression and therapy resistance. *Arch Oral Biol.* 2023 Jun; 150: 105688. doi: 10.1016/j.archoralbio.2023.105688.
281. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer.* 2020 Oct 1; 126(19): 4278-4288. doi: 10.1002/cncr.33102.

282. Kurihara, Y., Honda, T., Takemoto, A.. et al. Immunohistochemistry of p53 surrogates TP53 mutation as an accurate predictor for early-relapse of surgically resected stage I-III lung adenocarcinoma. *JTCVS open*. 2024; 20: 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2024.06.005>.
283. Kurozumi S, Inoue K, Takei H. et al. ER, PgR, Ki67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer*. 2015 Sep 7; 15: 622. doi: 10.1186/s12885-015-1641-y.
284. Laface C, Ricci AD, Vallarelli S. et al. Autotaxin-Lysophosphatidate Axis: Promoter of Cancer Development and Possible Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 15; 25(14): 7737. doi: 10.3390/ijms25147737.
285. Lahalle A, Lacroix M, De Blasio C. et al. The p53 Pathway and Metabolism: The Tree That Hides the Forest. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 4; 13(1): 133. doi: 10.3390/cancers13010133.
286. Lahiri A, Maji A, Potdar PD. et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023; 22: 40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y.
287. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A. et al. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol*. 2020 Oct 22; 10: 566511. doi: 10.3389/fonc.2020.566511.
288. Larsen JB, Hojbjerg JA, Hvas AM. The Role of Platelets in Cancer-Related Bleeding Risk: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Apr; 46(3): 328-341. doi: 10.1055/s-0039-3402429.
289. Lee HP, Li CJ, Lee CC. EGFR overexpression and macrophage infiltration correlate with poorer prognosis in HPV-negative oropharyngeal cancer via STAT6 signaling. *Head Neck*. 2024 Jun; 46(6): 1294-1303. doi: 10.1002/hed.27734.
290. Lee J, Park YH. Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol*. 2022 Jan; 18(1): 7-19. doi: 10.2217/fon-2021-0550.

291. Lee YJ, Kim BM, Ahn YH. et al. STAT6 Signaling Mediates PPAR γ Activation and Resolution of Acute Sterile Inflammation in Mice. *Cells*. 2021 Feb 26; 10(3): 501. doi: 10.3390/cells10030501.
292. Leighl N.B., Page R.D., Raymond V.M.. et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019; 25: 4691–4700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0624.
293. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Sep; 20(9): 624-639. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3.
294. Leroith D, Scheinman EJ, Bitton-Worms K. The Role of Insulin and Insulin-like Growth Factors in the Increased Risk of Cancer in Diabetes. *Rambam Maimonides Med J*. 2011 Apr 30; 2(2): e0043. doi: 10.5041/RMMJ.10043.
295. Li B.T., Pegram M.D., Lee K.-W.. et al. A Phase 1/2 Study of a First-in-Human Immune-Stimulating Antibody Conjugate (ISAC) BDC-1001 in Patients with Advanced HER2-Expressing Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 2358. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2538.
296. Li C, Jiang P, Wei S. et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer*. 2020 Jul 17; 19(1): 116. doi: 10.1186/s12943-020-01234-1.
297. Li C, Wang H, Fang H. et al. FOXP3 facilitates the invasion and metastasis of non-small cell lung cancer cells through regulating VEGF, EMT and the Notch1/Hes1 pathway. *Exp Ther Med*. 2021 Sep; 22(3): 958. doi: 10.3892/etm.2021.10390.
298. Li D, Jiao Y, Gao W. et al. Comprehensive analysis of the prognostic and immunotherapeutic implications of STAT family members in human colorectal cancer. *Front Genet*. 2022 Aug 19; 13: 951252. doi: 10.3389/fgene.2022.951252.

299. Li H, Wang J, Yi Z. et al. CDK12 inhibition enhances sensitivity of HER2+ breast cancers to HER2-tyrosine kinase inhibitor via suppressing PI3K/AKT. *Eur J Cancer*. 2021 Mar; 145: 92–108. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.045.
300. Li H., Xie Y., Lin Y.. et al. Different Gene Mutation Spectrum of the Paired CSF and Plasma Samples in Lung Adenocarcinoma with Leptomeningeal Metastases: The Liquid Biopsy Based on Circulating Tumor DNA. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi = Chin. J. Lung Cancer*. 2020; 23: 646–654. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.14.
301. Li J, Liu Z, Wu X. et al. Anti-metastatic effects of AGS-30 on breast cancer through the inhibition of M2-like macrophage polarization. *Biomed Pharmacother*. 2024 Mar; 172: 116269. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116269.
302. Li J, Rodriguez JP, Niu F. et al. Structural basis for DNA recognition by STAT6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 15; 113(46): 13015-13020. doi: 10.1073/pnas.1611228113.
303. Li K, Liao N, Chen B. et al. Genetic mutation profile of Chinese HER2-positive breast cancers and genetic predictors of responses to Neoadjuvant anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Sep; 183(2): 321-332. doi: 10.1007/s10549-020-05778-0.
304. Li L, Lu G, Liu Y. et al. Low Infiltration of CD8+ PD-L1+ T Cells and M2 Macrophages Predicts Improved Clinical Outcomes After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Jun 4; 11: 658690. doi: 10.3389/fonc.2021.658690.
305. Li S, Wang L, Wang Y. et al. The synthetic lethality of targeting cell cycle checkpoints and PARPs in cancer treatment. *J Hematol Oncol*. 2022 Oct 17; 15(1): 147. doi: 10.1186/s13045-022-01360-x.
306. Li T, Jiang S, Zhang Y. et al. Nanoparticle-mediated TRPV1 channel blockade amplifies cancer thermo-immunotherapy via heat shock factor 1 modulation. *Nat Commun*. 2023 Apr 29; 14(1): 2498. doi: 10.1038/s41467-023-38128-x.

307. Li W, Ma G, Deng Y. et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is a Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Curative Resection. *Front Oncol.* 2021 Dec 1; 11: 570208. doi: 10.3389/fonc.2021.570208.
308. Li X, Zhao L, Chen C. et al. Can EGFR be a therapeutic target in breast cancer? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022 Sep; 1877(5): 188789. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188789.
309. Li X, Zhong X, Xu H. et al. Survival analysis of palliative radiotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 8; 14: 1305429. doi: 10.3389/fendo.2023.1305429.
310. Li Y, Ye J, Xu S, Wang J. Circulating noncoding RNAs: promising biomarkers in liquid biopsy for the diagnosis, prognosis, and therapy of NSCLC. *Discov Oncol.* 2023 Aug 1; 14(1): 142. doi: 10.1007/s12672-023-00686-3.
311. Li Y., Chu J., Feng W., et al. EPHA5 mediates trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancers through regulating cancer stem cell-like properties. *FASEB J.* 2019; 33: 4851–4865. doi: 10.1096/fj.201701561RRRR.
312. Liang W, He J, Shen Y. et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 10; 35(11): 1162-1170. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5140.
313. Liang W., Zhao Y., Huang W.. et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA) *Theranostics.* 2019; 9: 2056–2070. doi: 10.7150/thno.28119.
314. Liang Y, Liu X, Yun Z. et al. Endocrine therapy plus HER2-targeted therapy, another favorable option for HR+/HER2+ advanced breast cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2024 Jan 6; 16: 17588359231220501. doi: 10.1177/17588359231220501.
315. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol.* 2020 Feb; 60: 14-27. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012.

316. Liao X, Sharma N, Kapadia F. et al. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2011 Jul; 121(7): 2736-49. doi: 10.1172/JCI45444.
317. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E. et al. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 19; 13(8): 1964. doi: 10.3390/cancers13081964.
318. Ligorio F, Pellegrini I, Castagnoli L. et al. Targeting lipid metabolism is an emerging strategy to enhance the efficacy of anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer. *Cancer Lett.* 2021 Jul 28; 511: 77-87. doi: 10.1016/j.canlet.2021.04.023.
319. Ligorio F, Zambelli L, Bottiglieri A. et al. Hormone receptor status influences the impact of body mass index and hyperglycemia on the risk of tumor relapse in early-stage HER2-positive breast cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Apr 16; 13: 17588359211006960. doi: 10.1177/17588359211006960.
320. Ligorio F, Zambelli L, Fucà G. et al. Prognostic impact of body mass index (BMI) in HER2+ breast cancer treated with anti-HER2 therapies: from preclinical rationale to clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2022 Mar 8; 14: 17588359221079123. doi: 10.1177/17588359221079123.
321. Lim GHT, Balbi KJ, Poskitt B. et al. Prevalence and breakdown of non-small cell lung cancer BRAF driver mutations in a large UK cohort. *Lung Cancer.* 2022 Nov; 173: 71-74. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.09.008.
322. Lin C., Shi X., Yang S.. et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019; 131: 62–68. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.018.
323. Lin X, Lin X, Guo L. et al. Distinct clinicopathological characteristics, genomic alteration and prognosis in breast cancer with concurrent TP53 mutation and MYC amplification. *Thorac Cancer.* 2022 Dec; 13(24): 3441-3450. doi: 10.1111/1759-7714.14703.

324. Lipfert FW, Wyzga RE. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis. *Crit Rev Toxicol.* 2019 Oct; 49(9): 790-818. doi: 10.1080/10408444.2019.1700210.
325. Lipsyc-Sharf M, Ballman KV, Campbell JD. et al. Age, Body Mass Index, Tumor Subtype, and Racial and Ethnic Disparities in Breast Cancer Survival. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2; 6(10): e2339584. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39584. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2023 Nov 1; 6(11): e2348174. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48174.
326. Liu B, Yi Z, Guan Y. et al. Molecular landscape of TP53 mutations in breast cancer and their utility for predicting the response to HER-targeted therapy in HER2 amplification-positive and HER2 mutation-positive amplification-negative patients. *Cancer Med.* 2022 Jul; 11(14): 2767-2778. doi: 10.1002/cam4.4652.
327. Liu D, Wu J, Lin C. et al. Breast Subtypes and Prognosis of Breast Cancer Patients With Initial Bone Metastasis: A Population-Based Study. *Front Oncol.* 2020 Dec 2; 10: 580112. doi: 10.3389/fonc.2020.580112.
328. Liu D, Yang Z, Wang T. et al. β 2-AR signaling controls trastuzumab resistance-dependent pathway. *Oncogene.* 2016 Jan 7; 35(1): 47-58. doi: 10.1038/onc.2015.58.
329. Liu J, Li S, Zhang S. et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019 Oct; 33(8): e22964. doi: 10.1002/jcla.22964.
330. Liu S, Foulkes WD, Leung S. et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res.* 2014 Sep 6; 16(5): 432. doi: 10.1186/s13058-014-0432-8.

331. Liu W, Zhu F, Yan J. et al. Identification and Validation of STAT6 as a Prognostic and Predictive Biomarker in Acute Myeloid Leukemia. *Onco Targets Ther.* 2020 Nov 2; 13: 11165-11176. doi: 10.2147/OTT.S272757.
332. Liu X, Yin L, Shen S, Hou Y. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. *Genes Dis.* 2021 Oct 18; 10(1): 151-164. doi: 10.1016/j.gendis.2021.09.006.
333. Liu X, Zhang Z, Yuan J. et al. Spatial interaction and functional status of CD68+SHP2+ macrophages in tumor microenvironment correlate with overall survival of NSCLC. *Front Immunol.* 2024 May 10; 15: 1396719. doi: 10.3389/fimmu.2024.1396719.
334. Liu Y, Fan Y, Jin Z. et al. Axillary management for early invasive breast cancer patients: Who will truly benefit? *Front Oncol.* 2022 Aug 15; 12: 989975. doi: 10.3389/fonc.2022.989975.
335. Liu Y, Su Z, Tavana O, Gu W. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. *Cancer Cell.* 2024 Jun 10; 42(6): 946-967. doi: 10.1016/j.ccell.2024.04.009.
336. Liu Y, Yang H. MiR-18a-5p attenuates HER2-positive breast cancer development by regulating PI3K/AKT pathway. *Cancer Biol Ther.* 2023 Dec 31; 24(1): 2224512. doi: 10.1080/15384047.2023.2224512.
337. Liu Y, Zhang A, Bao PP. et al. MicroRNA-374b inhibits breast cancer progression through regulating CCND1 and TGFA genes. *Carcinogenesis.* 2021 Apr 30; 42(4): 528-536. doi: 10.1093/carcin/bgab005.
338. Liu Y, Zugazagoitia J, Ahmed FS. et al. Immune Cell PD-L1 Colocalizes with Macrophages and Is Associated with Outcome in PD-1 Pathway Blockade Therapy. *Clin Cancer Res.* 2020 Feb 15; 26(4): 970-977. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1040.
339. Lo Russo G, Moro M, Sommariva M et al. Antibody-Fc/FcR Interaction on Macrophages as a Mechanism for Hyperprogressive Disease in Non-small Cell Lung Cancer Subsequent to PD-1/PD-L1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 1; 25(3): 989-999. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1390.

340. Lopez-Yrigoyen M, Cassetta L, Pollard JW. Macrophage targeting in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Sep; 1499(1): 18-41. doi: 10.1111/nyas.14377.
341. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L. et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer.* 2015 Jun; 51(9): 1144-63. doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.014.
342. Lu KQ, Li ZL, Zhang Q. et al. CDK12 is a potential biomarker for diagnosis, prognosis and immunomodulation in pan-cancer. *Sci Rep.* 2024 Mar 19; 14(1): 6574. doi: 10.1038/s41598-024-56831-7.
343. Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Lung+Cancer&term=next+generation+sequencing&cntry=&state=&city=&dist=>.
344. Luo L, Zhang Z, Qiu N. et al. Disruption of FOXO3a-miRNA feedback inhibition of IGF2/IGF-1R/IRS1 signaling confers Herceptin resistance in HER2-positive breast cancer. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2699. doi: 10.1038/s41467-021-23052-9.
345. Luque M, Sanz-Álvarez M, Morales-Gallego M. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Immune Response in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 8; 14(24): 6034. doi: 10.3390/cancers14246034.
346. Ma B, Akosman B, Kamle S. et al. CHI3L1 regulates PD-L1 and anti-CHI3L1-PD-1 antibody elicits synergistic antitumor responses. *J Clin Invest.* 2021 Nov 1; 131(21): e137750. doi: 10.1172/JCI137750.
347. Ma R, Wei W, Ye H. et al. A nomogram based on platelet-to-lymphocyte ratio for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2023 Mar 14; 23(1): 245. doi: 10.1186/s12885-023-10703-x.
348. Ma S, Li Z, Wang L. The advanced lung cancer inflammation index (ALI) predicted the postoperative survival rate of patients with non-small cell lung cancer and the construction of a nomogram model. *World J Surg Oncol.* 2024 Jun 14; 22(1): 158. doi: 10.1186/s12957-024-03432-3.

349. Mack P.C., Banks K.C., Espenschied C.R.. et al. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: Analysis of over 8000 cases. *Cancer*. 2020; 126: 3219–3228. doi: 10.1002/cncr.32876.
350. Madeddu C, Donisi C, Liscia N. et al. EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 10; 23(12): 6489. doi: 10.3390/ijms23126489.
351. Mamidi S, Cinci M, Hasmann M. et al. Lipoplex mediated silencing of membrane regulators (CD46, CD55 and CD59) enhances complement-dependent anti-tumor activity of trastuzumab and pertuzumab. *Mol Oncol*. 2013 Jun; 7(3): 580-94. doi: 10.1016/j.molonc.2013.02.011.
352. Mandó P, Rivero SG, Rizzo MM. et al. Targeting ADCC: A different approach to HER2 breast cancer in the immunotherapy era. *Breast*. 2021 Dec; 60: 15-25. doi: 10.1016/j.breast.2021.08.007.
353. Mao KY, Cao YC, Si MY. et al. Advances in systemic immune inflammatory indices in non-small cell lung cancer: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 3; 103(18): e37967. doi: 10.1097/MD.00000000000037967.
354. Marotta LL, Almendro V, Marusyk A. et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44⁺CD24⁻ stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest*. 2011 Jul; 121(7): 2723–2735. doi: 10.1172/JCI44745.
355. Marra A, Chandarlapaty S, Modi S. Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Mar; 21(3): 185-202. doi: 10.1038/s41571-023-00849-9.
356. Martel S, Poletto E, Ferreira AR. et al. Impact of body mass index on the clinical outcomes of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast*. 2018 Feb; 37: 142-147. doi: 10.1016/j.breast.2017.11.004.
357. Martins-Branco D, Kassapian M, Debien V. et al. The impact of erythropoiesis-stimulating agents administration concomitantly with adjuvant anti-HER2 treatments on the outcomes of patients with early breast cancer: a sub-analysis

of the ALTTO study. *Breast Cancer Res Treat.* 2024 Feb; 203(3): 497-509. doi: 10.1007/s10549-023-07159-9.

358. Maruthachalam BV, Barreto K, Hogan D. et al. Generation of synthetic antibody fragments with optimal complementarity determining region lengths for Notch-1 recognition. *Front Microbiol.* 2022 Aug 3; 13: 931307. doi: 10.3389/fmicb.2022.931307.

359. McFarland DC, Doherty M, Atkinson TM. et al. Cancer-related inflammation and depressive symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2022 Jul 1; 128(13): 2504-2519. doi: 10.1002/cncr.34193.

360. Méndez D, Le TTT, Warner KE. Monitoring the Increase in the U.S. Smoking Cessation Rate and Its Implication for Future Smoking Prevalence. *Nicotine Tob Res.* 2022 Oct 26; 24(11): 1727-1731. doi: 10.1093/ntr/ntac115.

361. Menendez JA, Cuyàs E, Encinar JA. et al. Fatty acid synthase (FASN) signalome: A molecular guide for precision oncology. *Mol Oncol.* 2024 Mar; 18(3): 479-516. doi: 10.1002/1878-0261.13582.

362. Mercogliano MF, De Martino M, Venturutti L. et al. TNF α -Induced Mucin 4 Expression Elicits Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Feb 1; 23(3): 636-648. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0970.

363. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A. et al. Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. *Biomolecules.* 2020 Mar 8; 10(3): 420. doi: 10.3390/biom10030420.

364. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A. et al. PERUSE investigators. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol.* 2021 Oct; 32(10): 1245-1255. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.024.

365. Minami S, Ihara S, Tanaka T, Komuta K. Sarcopenia and Visceral Adiposity Did Not Affect Efficacy of Immune-Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Pretreated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Oncol.* 2020 Feb; 11(1): 9-22. doi: 10.14740/wjon1225.

366. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II. et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 26; 22(1): 173. doi: 10.3390/ijms22010173.
367. Mitsudomi T, Oyama T, Nishida K. et al. p53 nuclear immunostaining and gene mutations in non-small-cell lung cancer and their effects on patient survival. *Ann Oncol.* 1995; 6 Suppl 3: S9-13. doi: 10.1093/annonc/6.suppl_3.s9.
368. Miyao T, Floess S, Setoguchi R. et al. Plasticity of Foxp3(+) T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. *Immunity.* 2012 Feb 24; 36(2): 262-75. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.012.
369. Miyauchi S, Arimoto KI, Liu M. et al. Reprogramming of tumor-associated macrophages via NEDD4-mediated CSF1R degradation by targeting USP18. *Cell Rep.* 2023 Dec 26; 42(12): 113560. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113560.
370. Miziak P, Baran M, Borkiewicz L. et al. Acetylation of Histone H3 in Cancer Progression and Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 12; 25(20): 10982. doi: 10.3390/ijms252010982.
371. Modi ND, Tan JQE, Rowland A. et al. The obesity paradox in early and advanced HER2 positive breast cancer: pooled analysis of clinical trial data. *NPJ Breast Cancer.* 2021 Mar 22; 7(1): 30. doi: 10.1038/s41523-021-00241-9.
372. Modi S, Jacot W, Yamashita T. et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7; 387(1): 9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
373. Mondello P, Cuzzocrea S, Arrigo C. et al. STAT6 activation correlates with cerebrospinal fluid IL-4 and IL-10 and poor prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol.* 2020 Feb; 38(1): 106-110. doi: 10.1002/hon.2679.
374. Monteiro MR, Nunes NCC, Junior AADS. et al. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: A Comprehensive Review of How to Selectively Deliver Payloads. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2024 Feb 28; 16: 51-70. doi: 10.2147/BCTT.S448191.

375. Morales-Guadarrama G, García-Becerra R, Méndez-Pérez EA. et al. Vasculogenic Mimicry in Breast Cancer: Clinical Relevance and Drivers. *Cells*. 2021 Jul 12; 10(7): 1758. doi: 10.3390/cells10071758.
376. Morkavuk ŞB, Kocaöz S, Korukluoğlu B. Diagnostic value of Platelet/lymphocyte Ratio (PLR) for predicting sentinel axillary lymph node positivity in early-stage breast cancer compared with ultrasonography. *Int J Clin Pract*. 2021 Dec; 75(12): e14939. doi: 10.1111/ijcp.14939.
377. Moro M, Balestrero FC, Grolla AA. Pericytes: jack-of-all-trades in cancer-related inflammation. *Front Pharmacol*. 2024 Jul 17; 15: 1426033. doi: 10.3389/fphar.2024.1426033.
378. Mortezaee K. FOXP3 (in)stability and cancer immunotherapy. *Cytokine*. 2024 Jun; 178: 156589. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156589.
379. Mosele F, Remon J, Mateo J. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2020(11): 1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014
380. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V. et al. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2022; 26(3): 239-246. doi: 10.5114/wo.2022.120638.
381. Moskalenko Y. Biological mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and overcoming this resistance: Challenges in medical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. Vol. 15, Issue 1, P. 83 – 912024. (2024). DOI: 10.15421/022412.
382. Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023; 11(3): 214–223. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2023>.
383. Moskalenko YV, Vynnychenko IO, Smorodska OM, Vynnychenko OI, Moskalenko RA. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Лікарська справа*. 2019; 5–6: 40–45. doi.org/10.31640/JVD.4.2019.

384. Munir MT, Kay MK, Kang MH et al. Tumor-Associated Macrophages as Multifaceted Regulators of Breast Tumor Growth. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 18; 22(12): 6526. doi: 10.3390/ijms22126526.
385. Muñoz-Montaña W, Cabrera-Galeana P, Alvarado-Miranda A. et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Different Phenotypes of Locally Advanced Breast Cancer During Neoadjuvant Systemic Treatment. *Clin Breast Cancer.* 2020 Aug; 20(4): 307-316.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2019.12.011.
386. Muñoz-Rojas AR, Mathis D. Tissue regulatory T cells: regulatory chameleons. *Nat Rev Immunol.* 2021 Sep; 21(9): 597-611. doi: 10.1038/s41577-021-00519-w.
387. Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. *Cell Res.* 2020 Jun; 30(6): 507-519. doi: 10.1038/s41422-020-0337-2.
388. Nabok AI. Prevalence and incidence of breast cancer in Ukraine. *Wiad Lek.* 2023; 76(10): 2219–2223. doi: 10.36740/WLek202310114.
389. Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open.* 2022 Feb; 7(1): 100343. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100343.
390. Nagata A, Shinden Y, Nomoto Y. et al. Metastasis of breast cancer to the right kidney with a tumor thrombus in the inferior vena cava: a case report. *Surg Case Rep.* 2022 Jan 17; 8(1): 13. doi: 10.1186/s40792-022-01364-2.
391. Naik GS, Waikar SS, Johnson AEW. et al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *J Immunother Cancer.* 2019 Mar 29; 7(1): 89. doi: 10.1186/s40425-019-0512-5.
392. Naji O, Ghouzlani A, Rafii S. et al. Investigating tumor immunogenicity in breast cancer: deciphering the tumor immune response to enhance therapeutic

approaches. *Front Immunol.* 2024 Oct 23; 15: 1399754. doi: 10.3389/fimmu.2024.1399754.

393. Nakanishi Y, Iwai M, Hirotani Y. et al. Correlations between class I glucose transporter expression patterns and clinical outcomes in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2023 Sep; 14(27): 2761-2769. doi: 10.1111/1759-7714.15060.

394. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2018 Sep 20; 10(10): 342. doi: 10.3390/cancers10100342.

395. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet.* 2016 Apr 2; 387(10026): 1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.

396. Neshan M, Tsilimigras DI, Han X. et al. Molecular Mechanisms of Cachexia: A Review. *Cells.* 2024 Jan 29; 13(3): 252. doi: 10.3390/cells13030252.

397. Nguyen CTT, Van TNK, Huong PT. Predictability of Neutrophile to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio on the Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer patients: A Meta-Analysis. *Cancer Control.* 2024 Jan-Dec; 31: 10732748241285474. doi: 10.1177/10732748241285474.

398. Nicolò E, Gianni C, Pontolillo L. et al. Circulating tumor cells et al.: towards a comprehensive liquid biopsy approach in breast cancer. *Transl Breast Cancer Res.* 2024 Apr 26; 5: 10. doi: 10.21037/tbcr-23-55.

399. Nolan L, Davey MG, Calpin GG. et al. Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype-a systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2024 Sep 27. doi: 10.1007/s11845-024-03809-z.

400. Noyan S, Gür Dedeoğlu B. miR-770-5p-induced cellular switch to sensitize trastuzumab resistant breast cancer cells targeting HER2/EGFR/IGF1R bidirectional crosstalk. *Turk J Biol.* 2024 Feb 5; 48(2): 153-162. doi: 10.55730/1300-0152.2690.

401. O'Callaghan DS, Rexhepaj E, Gately K. et al. Tumour islet Foxp3+ T-cell infiltration predicts poor outcome in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2015 Dec; 46(6): 1762-72. doi: 10.1183/13993003.00176-2014.
402. Ocaña A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res.* 2020 Jan 31; 22(1): 15. doi: 10.1186/s13058-020-1252-7.
403. Ochi T, Bianchini G, Ando M. et al. Predictive and prognostic value of stromal tumour-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy in triple negative and HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Sep; 118: 41-48. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.014.
404. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N. et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2016 Dec; 107(12): 1730-1735. doi: 10.1111/cas.13101.
405. Ogony J, Hoskin TL, Stallings-Mann M. et al. Immune cells are increased in normal breast tissues of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Jan; 197(2): 277-285. doi: 10.1007/s10549-022-06786-y.
406. Ohri CM, Shikotra A, Green RH. et al. Macrophages within NSCLC tumour islets are predominantly of a cytotoxic M1 phenotype associated with extended survival. *Eur Respir J.* 2009 Jan; 33(1): 118-26. doi: 10.1183/09031936.00065708.
407. Olmez OF, Bilici A, Gursoy P. et al. Impact of systemic inflammatory markers in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Pulmonology.* 2023 Nov-Dec; 29(6): 478-485. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.11.006.
408. Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A. et al. High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Res.* 2022; 24: 67.
409. Onkar SS, Carleton NM, Lucas PC. et al. The Great Immune Escape: Understanding the Divergent Immune Response in Breast Cancer Subtypes. *Cancer Discov.* 2023 Jan 9; 13(1): 23-40. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0475.

410. Ortiz MMO, Andrechek ER. Molecular Characterization and Landscape of Breast cancer Models from a multi-omics Perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2023 Jun 3; 28(1): 12. doi: 10.1007/s10911-023-09540-2.
411. O'Shaughnessy J, Gradishar W, O'Regan R, Gadi V. Risk of Recurrence in Patients With HER2+ Early-Stage Breast Cancer: Literature Analysis of Patient and Disease Characteristics. *Clin Breast Cancer*. 2023 Jun; 23(4): 350-362. doi: 10.1016/j.clbc.2023.03.007.
412. Osipo C, Patel P, Rizzo P. et al. ErbB-2 inhibition activates Notch-1 and sensitizes breast cancer cells to a gamma-secretase inhibitor. *Oncogene*. 2008 Aug 28; 27(37): 5019–5032. doi: 10.1038/onc.2008.149.
413. Otsuka R, Hayashi H, Uesato M. et al. Inflammatory and Nutritional Indices as Prognostic Markers in Elderly Patients With Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2023 Nov; 43(11): 5261-5267. doi: 10.21873/anticancer.16728.
414. Ou WF, Liao PY, Hsu YW. et al. Outcome of Thromboembolic Events and Its Influence on Survival Time of Advanced NSCLC Patients Treated with Antiangiogenic Therapy. *Cancer Manag Res*. 2023 Nov 6; 15: 1251-1262. doi: 10.2147/CMAR.S430868.
415. Oueslati M, Bettaieb I, Ben Younes R. et al. STAT-5 and STAT-6 in Breast Cancer: Potential Crosstalk With Estrogen and Progesterone Receptors Can Affect Cell Proliferation and Metastasis. *J Clin Med Res*. 2022 Oct; 14(10): 416-424. doi: 10.14740/jocmr4785.
416. Ozturk AE, Komurcuoglu B, Karakurt GK, Ozturk O. Prognostic value of diffuse cancer inflammation index (ALI), serum neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte (PLR) in advanced-stage lung cancer. *J Cancer Res Ther*. 2024 Apr 1; 20(3): 893-897. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1762_20.
417. Pamoukdjian F, Aparicio T, Canoui-Poitaine F. et al. Obesity survival paradox in cancer patients: Results from the Physical Frailty in older adult cancer patients (PF-EC) study. *Clin Nutr*. 2019 Dec; 38(6): 2806-2812. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.011.

418. Pamoukdjian F, Aparicio T, Canoui-Poitaine F. et al. Obesity survival paradox in cancer patients: Results from the Physical Frailty in older adult cancer patients (PF-EC) study. *Clin Nutr.* 2019 Dec; 38(6): 2806-2812. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.011.
419. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2022 Jul; 29(4): 575-588. doi: 10.1007/s12282-022-01355-z.
420. Papageorgiou S, Pashley SL, O'Regan L. et al. Alternative Treatment Options to ALK Inhibitor Monotherapy for EML4-ALK-Driven Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 15; 14(14): 3452. doi: 10.3390/cancers14143452.
421. Papageorgis P, Ozturk S, Lambert AW. et al. Targeting IL13Ralpha2 activates STAT6-TP63 pathway to suppress breast cancer lung metastasis. *Breast Cancer Res.* 2015 Jul 25; 17(1): 98. doi: 10.1186/s13058-015-0607-y.
422. Park JM, Kim YJ, Park S. et al. A novel HSP90 inhibitor targeting the C-terminal domain attenuates trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. *Mol Cancer.* 2020 Nov 20; 19(1): 161. doi: 10.1186/s12943-020-01283-6.
423. Park JW, Han K, Shin DW. et al. Obesity and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women among over 6 million Korean women. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jan; 185(2): 495-506. doi: 10.1007/s10549-020-05952-4.
424. Park M, Jung E, Park JM. et al. The HSP90 inhibitor HVH-2930 exhibits potent efficacy against trastuzumab-resistant HER2-positive breast cancer. *Theranostics.* 2024 Mar 31; 14(6): 2442-2463. doi: 10.7150/thno.93236.
425. Pasquiers B, Benamara S, Felices M. et al. Translation of Monoclonal Antibodies Pharmacokinetics from Animal to Human Using Physiologically Based Modeling in Open Systems Pharmacology (OSP) Suite: A Retrospective Analysis of Bevacizumab. *Pharmaceutics.* 2023 Aug 14; 15(8): 2129. doi: 10.3390/pharmaceutics15082129.
426. Passardi A, Azzali I, Bittoni A et al. Inflammatory indices as prognostic markers in metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy plus

Bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Dec 11; 15: 17588359231212184. doi: 10.1177/17588359231212184.

427. Pastuszek-Lewandoska D, Domańska-Senderowska D, Kordiak J. et al. Immunoexpression analysis of selected JAK/STAT pathway molecules in patients with non- small-cell lung cancer. *Pol Arch Intern Med.* 2017 Nov 30; 127(11): 758-764. doi: 10.20452/pamw.4115.

428. Patel JD, Pereira JR, Chen J. et al. Relationship between efficacy outcomes and weight gain during treatment of advanced, non-squamous, non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27(8): 1612-9. doi: 10.1093/annonc/mdw211.

429. Patel R, Li Z, Zimmerman BS. et al. Impact of body mass index on the efficacy of aromatase inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Apr; 192(2): 313-319. doi: 10.1007/s10549-021-06504-0.

430. Pegram M, Pietras R, Dang CT. et al. Evolving perspectives on the treatment of HR+/HER2+ metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023 Aug 11; 15: 17588359231187201. doi: 10.1177/17588359231187201.

431. Peña-Díaz J., Bregenhorn S., Ghodgaonkar M.. et al. Noncanonical Mismatch Repair as a Source of Genomic Instability in Human Cells. *Mol. Cell.* 2017; 67: 162. doi: 10.1016/j.molcel.2017.06.026.

432. Perdrizet K, Leighl NB. The Role of Angiogenesis Inhibitors in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors and Targeted Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Feb 18; 20(3): 21. doi: 10.1007/s11864-019-0617-6. PMID: 30778772.

433. Perlík F. Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer. *Cent Eur J Public Health.* 2020 Mar; 28(1): 53-58. doi: 10.21101/cejph.a5620.

434. Pfeiler G, Hlauschek D, Mayer EL. et al. Impact of BMI in Patients With Early Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy With or Without Palbociclib in the PALLAS Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 20; 41(33): 5118-5130. doi: 10.1200/JCO.23.00126.

435. Phillips JD, Knab LM, Blatner NR. et al. Preferential expansion of pro-inflammatory Tregs in human non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Sep; 64(9): 1185-91. doi: 10.1007/s00262-015-1725-1.
436. Pizzuti L, Sergi D, Sperduti I. et al. Body mass index in HER2-negative metastatic breast cancer treated with first-line paclitaxel and bevacizumab. *Cancer Biol Ther.* 2018 Apr 3; 19(4): 328-334. doi: 10.1080/15384047.2017.1416938.
437. Platini H, Ferdinand E, Kohar K. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 8; 58(8): 1069. doi: 10.3390/medicina58081069.
438. Polański J, Chabowski M, Świątoniowska-Lonc N. et al. Relationship between Nutritional Status and Clinical Outcome in Patients Treated for Lung Cancer. *Nutrients.* 2021 Sep 23; 13(10): 3332. doi: 10.3390/nu13103332.
439. Pop-Bica C, Ciocan CA, Braicu C. et al. Next-Generation Sequencing in Lung Cancer Patients: A Comparative Approach in NSCLC and SCLC Mutational Landscapes. *J Pers Med.* 2022; 12: 453. doi: 10.3390/jpm12030453.
440. Popinat G, Cousse S, Goldfarb L. et al. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology.* 2019 Mar 6; 8(5): e1580128. doi: 10.1080/2162402X.2019.1580128.
441. Pryvalova A, Kostiuchenko V, Vynnychenko I, Vynnychenko O, Moskalenko Y. TP53 and PIC3CA gene mutations as targets for circulating tumor DNA detection in colorectal and breast cancer patients. 79th International Scientific Conference of the University of Latvia. January–April 2021, Riga. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(Suppl. 1): 25.
442. Qiao Y, Fu E. [Advances in the Study of Tumor-associated Macrophages in Lung Cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2022 Jan 20; 25(1): 34-39. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.49.

443. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med*. 2019 Feb; 16(1): 4-10. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055.
444. Qin K, Hou H, Liang Y, Zhang X. Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Apr 16; 20(1): 328. doi: 10.1186/s12885-020-06805-5.
445. Qiu Y, Ke S, Chen J. et al. FOXP3⁺ regulatory T cells and the immune escape in solid tumours. *Front Immunol*. 2022 Oct 13; 13: 982986. doi: 10.3389/fimmu.2022.982986.
446. Qiu Y, Yang L, Liu H, Luo X. Cancer stem cell-targeted therapeutic approaches for overcoming trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. *Stem Cells*. 2021 Sep; 39(9): 1125–1136. doi: 10.1002/stem.3381.
447. Quintanal-Villalonga Á, Chan JM, Yu HA. et al. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun; 17(6): 360-371. doi: 10.1038/s41571-020-0340-z. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun; 17(6): 382. doi: 10.1038/s41571-020-0355-5.
448. Raghav KPS, Moasser MM. Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*. 2023 Jul 5; 29(13): 2351-2361. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0283.
449. Rahal OM, Wolfe AR, Mandal PK. et al. Blocking Interleukin (IL)4- and IL13-Mediated Phosphorylation of STAT6 (Tyr641) Decreases M2 Polarization of Macrophages and Protects Against Macrophage-Mediated Radioresistance of Inflammatory Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 15; 100(4): 1034-1043. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.043.
450. Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res*. 2019 Sep 15; 25(18): 5449-5457. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1543.
451. Rakaee M, Busund LR, Jamaly S et al. Prognostic Value of Macrophage Phenotypes in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Assessed by Multiplex

Immunohistochemistry. Neoplasia. 2019 Mar; 21(3): 282-293. doi: 10.1016/j.neo.2019.01.005.

452. Ray JL, Shaw PK, Postma B. et al. Nanoparticle-Induced Airway Eosinophilia Is Independent of ILC2 Signaling but Associated With Sex Differences in Macrophage Phenotype Development. *J Immunol.* 2022 Jan 1; 208(1): 110-120. doi: 10.4049/jimmunol.2100769.

453. Ray SK, Mukherjee S. Breast cancer stem cells as novel biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2024 Apr 15; 557: 117855. doi: 10.1016/j.cca.2024.117855.

454. Ren L, Xu T, Ren Y, Liu P. The obesity paradox in multiple myeloma: A report from Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) dataset. *Cancer Med.* 2023 Dec; 12(23): 21400-21407. doi: 10.1002/cam4.6685.

455. Ren S, Xiong X, You H. et al. The Combination of Immune Checkpoint Blockade and Angiogenesis Inhibitors in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol.* 2021 Jun 2; 12: 689132. doi: 10.3389/fimmu.2021.689132.

456. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch Pharm Res.* 2016 Nov; 39(11): 1588-1596. doi: 10.1007/s12272-016-0820-y.

457. Rodríguez CE, Berardi DE, Abrigo M. et al. Breast cancer stem cells are involved in Trastuzumab resistance through the HER2 modulation in 3D culture. *J Cell Biochem.* 2018 Feb; 119(2): 1381–1391. doi: 10.1002/jcb.26298.

458. Rodriguez-Lara V, Avila-Costa MR. An Overview of Lung Cancer in Women and the Impact of Estrogen in Lung Carcinogenesis and Lung Cancer Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 17; 8: 600121. doi: 10.3389/fmed.2021.600121.

459. Roszkowska KA, Gizinski S, Sady M. et al. Gain-of-Function Mutations in p53 in Cancer Invasiveness and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 17; 21(4): 1334. doi: 10.3390/ijms21041334.

460. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, Mahajan A. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.* 2023 Oct; 18(4): 441-458. doi: 10.1016/j.cpet.2023.04.002.

461. Rugo HS, Im SA, Cardoso F. et al. Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10; 41(2): 198-205. doi: 10.1200/JCO.21.02937.
462. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005 Apr; 6(4): 345-52. doi: 10.1038/ni1178.
463. Sakai J, Yang J, Chou CK. et al. B cell receptor-induced IL-10 production from neonatal mouse CD19+CD43- cells depends on STAT5-mediated IL-6 secretion. *Elife*. 2023 Feb 3; 12: e83561. doi: 10.7554/eLife.83561.
464. Saleh K, Carton M, Dieras V. et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. *Breast*. 2021 Feb; 55: 16-24. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.014.
465. Saleh R, Elkord E. FoxP3+ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Lett*. 2020 Oct 10; 490: 174-185. doi: 10.1016/j.canlet.2020.07.022.
466. Salguero-Aranda C, Sancho-Mensat D, Canals-Lorente B. et al. STAT6 knockdown using multiple siRNA sequences inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal and breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2019 May 10; 14(5): e0207558. doi: 10.1371/journal.pone.0207558.
467. Salvestrini V, Kim K, Caini S. et al. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2023 Sep; 186: 109805. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109805.
468. Sansone N, Yong HH, Li L. et al. Perceived acceptability of female smoking in China. *Tob Control*. 2015 Nov; 24 Suppl 4(0 4): iv48-54. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052380.
469. Santisteban M, Reiman JM, Asiedu MK. et al. Immune-induced epithelial to mesenchymal transition in vivo generates breast cancer stem cells. *Cancer Res*. 2009 Apr 1; 69(7): 2887–2895. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3343.

470. Sanz-Álvarez M, Luque M, Morales-Gallego M. et al. Generation and Characterization of Trastuzumab/Pertuzumab-Resistant HER2-Positive Breast Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22; 25(1): 207. doi: 10.3390/ijms25010207.
471. Sara Kuruvilla M, Liu G, Syed I. et al. EGFR mutation prevalence, real-world treatment patterns, and outcomes among patients with resected, early-stage, non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer.* 2022 Nov; 173: 58-66. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.08.023.
472. Savioli F, Morrow ES, Dolan RD. et al. Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022 Nov 22; 109(12): 1206-1215. doi: 10.1093/bjs/znac319.
473. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S. et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life (Basel).* 2024 Jul 8; 14(7): 856. doi: 10.3390/life14070856.
474. Scalera S, Mazzotta M, Cappuzzo F. et al. KEAP1 and TP53 Mutations in Lung Cancer: More Is Better. Reply to: "Survival Analysis of TP53 Co-Mutations Should Be Interpreted More Cautiously". *J Thorac Oncol.* 2022 Mar; 17(3): e40-e41. doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.001.
475. Schlam I, Church SE, Hether TD et al. The tumor immune microenvironment of primary and metastatic HER2- positive breast cancers utilizing gene expression and spatial proteomic profiling. *J Transl Med.* 2021 Nov 27; 19(1): 480. doi: 10.1186/s12967-021-03113-9.
476. Schlam I, Tarantino P, Morganti S. et al. Emerging Targeted Therapies for Early Breast Cancer. *Drugs.* 2022 Sep; 82(14): 1437-1451. doi: 10.1007/s40265-022-01781-5.
477. Sedighzadeh SS, Khoshbin AP, Razi S. et al. A narrative review of tumor-associated macrophages in lung cancer: regulation of macrophage polarization and therapeutic implications. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Apr; 10(4): 1889-1916. doi: 10.21037/tlcr-20-1241.
478. SEER data, Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts Accessed November 12, 2024. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

479. Seif F, Torki Z, Zalpoor H. et al. Breast cancer tumor microenvironment affects Treg/IL-17-producing Treg/Th17 cell axis: Molecular and therapeutic perspectives. *Mol Ther Oncolytics*. 2023 Jan 11; 28: 132-157. doi: 10.1016/j.omto.2023.01.001.
480. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020 Feb; 6(2): 98-110. doi: 10.1016/j.trean.2020.01.007.
481. Shajani-Yi Z, de Abreu FB, Peterson JD, Tsongalis GJ. Frequency of Somatic TP53 Mutations in Combination with Known Pathogenic Mutations in Colon Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma, and Gliomas as Identified by Next-Generation Sequencing. *Neoplasia*. 2018 Mar; 20(3): 256-262. doi: 10.1016/j.neo.2017.12.005.
482. Shang B, Liu Y, Jiang SJ, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Oct 14; 5: 15179. doi: 10.1038/srep15179.
483. Sharaf SS, Jaganath Krishna KM, Lekshmi A, Sujathan. Subcellular expression of MTA1, HIF1A and p53 in primary tumor predicts aggressive triple negative breast cancers: a meta-analysis based study. *J Mol Histol*. 2024 Jun; 55(3): 303-315. doi: 10.1007/s10735-024-10190-9.
484. Sharp JA, Jones D, Rotow JK. et al. Response to Dabrafenib Plus Trametinib in a Patient With an Uncommon Activating BRAF Mutation: A First in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Mar 13; 22(3): e247009. doi: 10.6004/jnccn.2024.7009.
485. Shattuck DL, Miller JK, Carraway KL 3rd, Sweeney C. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res*. 2008 Mar 1; 68(5): 1471-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5962.
486. Shen F, Guo W, Song X, Wang B. Molecular profiling and prognostic biomarkers in chinese non-small cell lung cancer cohort. *Diagn Pathol*. 2023 Jun 10; 18(1): 71. doi: 10.1186/s13000-023-01349-1.

487. Shen J, Meng Y, Wang K. et al. EML4-ALK G1202R mutation induces EMT and confers resistance to ceritinib in NSCLC cells via activation of STAT3/Slug signaling. *Cell Signal*. 2022 Apr; 92: 110264. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110264.
488. Shi JH, Liu LN, Song DD. et al. TRAF3/STAT6 axis regulates macrophage polarization and tumor progression. *Cell Death Differ*. 2023 Aug; 30(8): 2005-2016. doi: 10.1038/s41418-023-01194-1.
489. Shi Q, Ji T, Tang X, Guo W. The role of tumor-platelet interplay and micro tumor thrombi during hematogenous tumor metastasis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2023 Jun; 46(3): 521-532. doi: 10.1007/s13402-023-00773-1.
490. Shih BC, Jeon JH, Chung JH. et al. Prognostic Significance of the Extranodal Extension of Regional Lymph Nodes in Stage III-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer after Curative Resection. *J Clin Med*. 2021 Jul 28; 10(15): 3324. doi: 10.3390/jcm10153324.
491. Shiomi, K., Ichinoe, M., Ushiwata, A. et al. Insight into the significance of Foxp3 + tumor-infiltrating lymphocytes in squamous cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 26, 2024; 1708–1715. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03392-w>.
492. Shoji F. Clinical impact of the systemic immune-inflammation index in non-small cell lung cancer patients. *Ann Transl Med*. 2020 Jun; 8(11): 668. doi: 10.21037/atm.2020.03.180.
493. Shriwas P, Roberts D, Li Y. et al. A small-molecule pan-class I glucose transporter inhibitor reduces cancer cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by targeting glucose-based metabolism. *Cancer Metab*. 2021 Mar 26; 9(1): 14. doi: 10.1186/s40170-021-00248-7.
494. Shukla S, Babcock Z, Pizzi L, Brunetti L. Impact of body mass index on survival and serious adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2021 May; 37(5): 811-817. doi: 10.1080/03007995.2021.1900091.
495. Siringo M, Gentile G, Caponnetto S. et al. Evaluation of Efficacy of ALK Inhibitors According to Body Mass Index in ALK Rearranged NSCLC Patients-A

Retrospective Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 30; 15(13): 3422. doi: 10.3390/cancers15133422.

496. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2019(19): 495-509. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>.

497. Skoulidis F., Li B.T., Dy G.K.. et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 2371–2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.

498. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15; 344(11): 783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.

499. Slatko B.E., Gardner A.F., Ausubel F.M. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2018; 122: e59. doi: 10.1002/cpmb.59.

500. Smith CEP, Marcom PK, Mitri Z, Ko NY. Predictors of long-term durable response in de novo HER2-positive metastatic breast cancer and the real-world treatment experience at two institutions. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Nov; 196(1): 215-220. doi: 10.1007/s10549-022-06718-w.

501. Smith CEP, Prasad V. Targeted Cancer Therapies. *Am Fam Physician.* 2021 Feb 1; 103(3): 155-163.

502. Smorodska OM, Moskalenko YuV, Vynnychenko IO, Vynnychenko OI, Kostuchenko VV. Modern vector in treatment of patients with lung cancer: tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutations (literature review). *Medicni perspektivi.* 2021; 26(2): 4–11. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379.

503. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *East. Ukr. Med. J.* 2022; 10(4): 379-88. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388).

504. Snoderly HT, Boone BA, Bennewitz MF. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Res.* 2019 Dec 18; 21(1): 145. doi: 10.1186/s13058-019-1237-6.
505. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A. et al. SURVCAN-3 collaborators. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol.* 2023 Jan; 24(1): 22-32. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00704-5.
506. Song J., Xiao T., Li M., Jia Q. Tumor-Associated Macrophages: Potential Therapeutic Targets and Diagnostic Markers in Cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2023; 249: 154739. doi: 10.1016/j.prp.2023.154739.
507. Sperinde J, Huang W, Vehtari A. et al. p95HER2 Methionine 611 Carboxy-Terminal Fragment Is Predictive of Trastuzumab Adjuvant Treatment Benefit in the FinHer Trial. *Clin Cancer Res.* 2018 Jul 1; 24(13): 3046-3052. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3250.
508. Stanowicka-Grada M, Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2023 Nov; 24(11): 1633-1650. doi: 10.1007/s11864-023-01137-5.
509. Starek-Świechowiec B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol Rep.* 2021 Dec; 73(6): 1497-1512. doi: 10.1007/s43440-021-00317-0.
510. Stares M, Swan A, Cumming K. et al. Hypoalbuminaemia as a prognostic biomarker of First-Line treatment resistance in metastatic non-small cell lung cancer. *Front Nutr.* 2021; 8: 734735.
511. Stavrou M, Constantinidou A. Tumor associated macrophages in breast cancer progression: implications and clinical relevance. *Front Immunol.* 2024 Jul 9; 15: 1441820. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441820.
512. Stenger TD, Miller JS. Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity. *Front Immunol.* 2024 Mar 11; 15: 1356666. doi: 10.3389/fimmu.2024.1356666.

513. Stinchcombe TE. Encorafenib and Binimetinib: A New Treatment Option for BRAFV600E-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 20; 41(21): 3679-3681. doi: 10.1200/JCO.23.00983.
514. Stoiber D, Assinger A. Platelet-leukocyte interplay in cancer development and progression. *Cells* (2020) 9(4): 855. doi: 10.3390/CELLS9040855.
515. Stütz AM, Pickart LA, Trifilieff A. et al. The Th2 cell cytokines IL-4 and IL-13 regulate found in inflammatory zone 1/resistin-like molecule alpha gene expression by a STAT6 and CCAAT/enhancer-binding protein-dependent mechanism. *J Immunol*. 2003 Feb 15; 170(4): 1789-96. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.1789.
516. Sueoka-Aragane N., Nakashima C., Yoshida H.. et al. The role of comprehensive analysis with circulating tumor DNA in advanced non-small cell lung cancer patients considered for osimertinib treatment. *Cancer Med*. 2021; 10: 3873–3885. doi: 10.1002/cam4.3929.
517. Suk G. Liquid Biopsy for Guiding Treatment Decisions in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2022 Nov; 13(8): 790-795. doi: 10.6004/jadpro.2022.13.8.5.
518. Sulaieva O, Chernenko O, Selesnov O. et al. Mechanisms of the Impact of Hashimoto Thyroiditis on Papillary Thyroid Carcinoma Progression: Relationship with the Tumor Immune Microenvironment. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Jun; 35(2): 443-455. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.443.
519. Sumitomo R, Hirai T, Fujita M. et al. M2 tumor-associated macrophages promote tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2019 Dec; 18(6): 4490-4498. doi: 10.3892/etm.2019.8068.
520. Sun J, Wang X, Liu W. et al. Novel evidence for retinoic acid-induced G (Rig-G) as a tumor suppressor by activating p53 signaling pathway in lung cancer. *FASEB J*. 2020 Sep; 34(9): 11900-11912. doi: 10.1096/fj.201903220R.
521. Sun Y, Wang Y, Lu F. et al. The prognostic values of FOXP3+ tumor-infiltrating T cells in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2023 Jun; 25(6): 1830-1843. doi: 10.1007/s12094-023-03080-1.

522. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
523. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Feb; 22(2): 101-126. doi: 10.1038/s41573-022-00579-0.
524. Szulc A, Woźniak M. Targeting Pivotal Hallmarks of Cancer for Enhanced Therapeutic Strategies in Triple-Negative Breast Cancer Treatment-In Vitro, In Vivo and Clinical Trials Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 12; 16(8): 1483. doi: 10.3390/cancers16081483.
525. Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020 Jun; 9(3): 32. doi: 10.21037/cco-20-123.
526. Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y. et al. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Hypoxic and Immunosuppressive Tumor Microenvironment: Perspectives for Therapeutic Implications. *Med Oncol* (2019) 37: 2. doi: 10.1007/s12032-019-1329-2.
527. Tan Z, Xue H, Sun Y. et al. The Role of Tumor Inflammatory Microenvironment in Lung Cancer. *Front Pharmacol*. 2021 May 17; 12: 688625. doi: 10.3389/fphar.2021.688625.
528. Tan Z, Yang C, Zhang X. et al. Expression of glucose transporter 1 and prognosis in non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 1665 patients. *Oncotarget*. 2017 May 4; 8(37): 60954-60961. doi: 10.18632/oncotarget.17604.
529. Tanei T, Seno S, Sota Y. et al. High HER2 Intratumoral Heterogeneity Is a Predictive Factor for Poor Prognosis in Early-Stage and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 5; 16(5): 1062. doi: 10.3390/cancers16051062.
530. Tang Y, Qian C, Zhou Y. et al. Activated platelets facilitate hematogenous metastasis of breast cancer by modulating the PDGFR- β /COX-2 axis. *iScience*. 2023 Aug 23; 26(9): 107704. doi: 10.1016/j.isci.2023.107704.

531. Tao X, Li T, Gandomkar Z. et al. Incidence, mortality, survival, and disease burden of breast cancer in China compared to other developed countries. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2023 Dec; 19(6): 645-654. doi: 10.1111/ajco.13958.
532. Tateishi A, Horinouchi H, Yoshida T. et al. Correlation between body mass index and efficacy of anti-PD-1 inhibitor in patients with non-small cell lung cancer. *Respir Investig*. 2022 Mar; 60(2): 234-240. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.003.
533. Taylor C., Chacko S., Davey M.. et al. Peptide-Affinity Precipitation of Extracellular Vesicles and Cell-Free DNA Improves Sequencing Performance for the Detection of Pathogenic Mutations in Lung Cancer Patient Plasma. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 9083. doi: 10.3390/ijms21239083.
534. Terry MB, Colditz GA. Epidemiology and Risk Factors for Breast Cancer: 21st Century Advances, Gaps to Address through Interdisciplinary Science. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023 Sep 1; 13(9): a041317. doi: 10.1101/cshperspect.a041317.
535. The Global Cancer Observatory 804-Ukraine-fact-sheets. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheet.pdf> Date accessed: July 18, 2024.
536. The Tobacco Atlas. Prevalance: the Tobacco Atlas. <https://tobaccoatlas.org/challenges/prevalence/> Date accessed: July 20, 2024
537. Thomas N, Garaud S, Langouo M. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Scoring in Neoadjuvant-Treated Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 20; 16(16): 2895. doi: 10.3390/cancers16162895.
538. Tiainen S, Tumelius R, Rilla K. et al. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer. *Histopathology*. 2015 May; 66(6): 873-83. doi: 10.1111/his.12607.
539. Toffoli EC, Sheikhi A, Höppner YD. et al. Natural Killer Cells and Anti-Cancer Therapies: Reciprocal Effects on Immune Function and Therapeutic Response. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 9; 13(4): 711. doi: 10.3390/cancers13040711.

540. Tolia M, Kamposioras K, Symvoulakis EK. et al. Cancer patient care during different war times; is the response too slow? *ESMO Open*. 2022 Aug; 7(4): 100557. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100557.
541. Tommasi C, Airò G, Praticò F. et al. Hormone Receptor-Positive/HER2-Positive Breast Cancer: Hormone Therapy and Anti-HER2 Treatment: An Update on Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2024 Mar 24; 13(7): 1873. doi: 10.3390/jcm13071873.
542. Tong W, Xu H, Tang J. et al. Inflammatory factors are associated with prognosis of non-small cell lung cancer patients receiving immunotherapy: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2024 Oct 30; 14(1): 26102. doi: 10.1038/s41598-024-76052-2.
543. Torre LA, Bray F, Siegel RL. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar; 65(2): 87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
544. Trestini I, Caldart A, Dodi A. et al. Body composition as a modulator of response to immunotherapy in lung cancer: time to deal with it. *ESMO Open*. 2021 Apr; 6(2): 100095. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100095.
545. Truffi M, Piccotti F, Albasini S. et al. Preoperative Systemic Inflammatory Biomarkers Are Independent Predictors of Disease Recurrence in ER+ HER2- Early Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021 Nov 4; 11: 773078. doi: 10.3389/fonc.2021.773078.
546. Tsankof A, Tziomalos K. Adiponectin: A player in the pathogenesis of hormone-dependent cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 6; 13: 1018515. doi: 10.3389/fendo.2022.1018515.
547. Tung MC, Lin PL, Wang YC. et al. Mutant p53 confers chemoresistance in non-small cell lung cancer by upregulating Nrf2. *Oncotarget*. 2015 Dec 8; 6(39): 41692-705. doi: 10.18632/oncotarget.6150.
548. Tzenios N, Tazanios ME, Chahine M. The impact of BMI on breast cancer - an updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 2; 103(5): e36831. doi: 10.1097/MD.00000000000036831.
549. Usman AN, Ahmad M, Sinrang AW. et al. FOXP3 regulatory T cells on prognosis of breast cancer. *Breast Dis*. 2023; 42(1): 213-218. doi: 10.3233/BD-239002.

550. Vadivel Gnanasundram S, Bonczek O, Wang L, Chen S, Fahraeus R. p53 mRNA Metabolism Links with the DNA Damage Response. *Genes (Basel)*. 2021 Sep 20; 12(9): 1446. doi: 10.3390/genes12091446.
551. Vahidian F, Duijf PHG, Safarzadeh E. et al. Interactions between cancer stem cells, immune system and some environmental components: Friends or foes? *Immunol Lett*. 2019 Apr; 208: 19-29. doi: 10.1016/j.imlet.2019.03.004.
552. Valladao AC, Frevert CW, Koch LK. et al. STAT6 Regulates the Development of Eosinophilic versus Neutrophilic Asthma in Response to *Alternaria alternata*. *J Immunol*. 2016 Dec 15; 197(12): 4541-4551. doi: 10.4049/jimmunol.1600007.
553. Van Cauwenberge J, Van Baelen K, Maetens M. et al. Reporting on patient's body mass index (BMI) in recent clinical trials for patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2024 May 22; 26(1): 81. doi: 10.1186/s13058-024-01832-7.
554. Veiga RN, de Azevedo ALK, de Oliveira JC, Gradia DF. Targeting EphA2: a promising strategy to overcome chemoresistance and drug resistance in cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2024 Apr; 102(4): 479-493. doi: 10.1007/s00109-024-02431-x.
555. Vick LV, Rosario S, Riess JW. et al. Potential roles of sex-linked differences in obesity and cancer immunotherapy: revisiting the obesity paradox. *NPJ Metab Health Dis*. 2024; 2(1): 5. doi: 10.1038/s44324-024-00007-4.
556. Vitale I, Manic G, Coussens LM. et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. *Cell Metab*. 2019 Jul 2; 30(1): 36-50. doi: 10.1016/j.cmet.2019.06.001.
557. Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM. et al. Impact of body mass index in patients receiving atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2023 Aug; 17(4): 904-914. doi: 10.1007/s12072-023-10491-3.
558. Vivekanandhan S, Knutson KL. Resistance to Trastuzumab. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 19; 14(20): 5115. doi: 10.3390/cancers14205115.

559. Vo TH, El-Sherbieny Abdelaal E, Jordan E. et al. miRNAs as biomarkers of therapeutic response to HER2-targeted treatment in breast cancer: A systematic review. *Biochem Biophys Rep.* 2023 Nov 28; 37: 101588. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101588.

560. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D. et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 20; 41(9): 1638-1645. doi: 10.1200/JCO.22.02516.

561. Volckmar A.L., Leichsenring J., Kirchner M. et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3000 Heidelberg cases. *Int. J. Cancer.* 2019; 145: 649–661. doi: 10.1002/ijc.32133.

562. von Arx C, De Placido P, Caltavitu A. et al. The evolving therapeutic landscape of trastuzumab-drug conjugates: Future perspectives beyond HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023 Feb; 113: 102500. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102500.

563. Voskarides K, Giannopoulou N. The Role of TP53 in Adaptation and Evolution. *Cells.* 2023 Feb 3; 12(3): 512. doi: 10.3390/cells12030512.

564. Vynnychenko O, Kovchun V. Successful treatment of metastatic lung adenocarcinoma with Lazertinib: a case report. *Буковинський медичний вісник.* 2024; 28(2): 133–136. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20.

565. Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2024; 15(2): 345–352 doi: 10.15421/022449.

566. Vynnychenko O, Moskalenko R. Lung cancer in Ukraine. *Клінічна та профілактична медицина.* 2025; 2(40): 6–13. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.01.

567. Vynnychenko O, Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *7th International*

Mediterranean Scientific Research Congress. 2025 January 9–11, Valencia. University of Valencia, 2025: 64.

568. Vynnychenko O, Moskalenko R. The impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. *Одеський медичний журнал*. 2025; 192(1): 36–40. doi <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-7>.

569. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025; 16(1): e25003. doi: 10.15421/0225003.

570. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Yazykov O, Tymchenko I, Seleznev O, Sulaieva O, Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(4): 868–874 doi: 10.15421/0224125.

571. Vynnychenko O, Moskalenko Yu, Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025; 13(1): 245–256. doi.org/10.21272/eumj.2025.

572. Vynnychenko O, Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024; 12(4): 1007–1017. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2024>.

573. Vynnychenko OI, Lakhtaryna RY, Moskalenko YV. Breast cancer in Ukraine during the last decade. *Світ медицини та біології*. 2024; 90(4): 30–33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33.

574. Vynnychenko OI, Moskalenko RA, Kozakov DS, Livshun SS, Sulaieva OM. Next-generation sequencing is a prerequisite for personalized lung cancer treatment. *BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolymers and Cell*. 2024; 40(3): 202. doi: 10.7124/bc.000ACA.

575. Vynnychenko OI, Moskalenko RA. Are Alectinib-induced myalgia and elevation creatinine phosphokinase predictors of high recurrence-free survival? Case report. *Art of Medicine*. 2024; 2(30): 140–143. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.140.

576. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Derevianko TV, Moskalenko RA. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. *Буковинський медичний вісник*. 2024; 28(4): 74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20.

577. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025; 33(1): 30–41. doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.29-40.

578. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2024; 32(4(51)): 495–504. doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05.

579. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Denysenko AP, Moskalenko RA. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Art of Medicine*. 2024; 32(4): 12–19. doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12.

580. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024; 32(4): 504–517. doi: https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517.

581. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024; 32(3): 363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376.

582. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell

lung cancer. *Reports of Morphology*. 2025; 31(1): 37–44. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05.

583. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. *Art of Medicine*. 2025; 33(1): 25–32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25.

584. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Yazykov OV, Seleznev OO, Sulaieva OM, Moskalenko RA. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. *Reports of Morphology*. 2024; 30(4): 21–28. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03.

585. Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, Levine RL. Targeting mutations in cancer. *J Clin Invest*. 2022 Apr 15; 132(8): e154943. doi: 10.1172/JCI154943.

586. Wakai T, Prasoon P, Hirose Y. et al. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors. *Int J Clin Oncol*. 2019 Feb; 24(2): 115-122. doi: 10.1007/s10147-018-1375-3.

587. Wallace ND, Alexander M, Xie J. et al. The impact of pre-treatment smoking status on survival after chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2024 Apr; 190: 107531. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107531.

588. Wang B, Pu R. Association between glycolysis markers and prognosis of liver cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2023 Dec 20; 21(1): 390. doi: 10.1186/s12957-023-03275-4.

589. Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Represents an Unfavorable Prognostic Factor for Small Cell Lung Cancer Treated with Etoposide and Platinum-Based Chemotherapy. *Lung*. 2020 Apr; 198(2): 405-414. doi: 10.1007/s00408-020-00333-6.

590. Wang CY, Chao CH. p53-Mediated Indirect Regulation on Cellular Metabolism: From the Mechanism of Pathogenesis to the Development of Cancer Therapeutics. *Front Oncol*. 2022 May 30; 12: 895112. doi: 10.3389/fonc.2022.895112.

591. Wang F, Zhou L, Chen N, Li X. The effect of pretreatment BMI on the prognosis and serum immune cells in advanced LSCC patients who received ICI

therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 26; 100(8): e24664. doi: 10.1097/MD.00000000000024664.

592. Wang H, Borlongan M, Hemminki A. et al. Viral Vectors Expressing Interleukin 2 for Cancer Immunotherapy. *Hum Gene Ther*. 2023 Sep; 34(17-18): 878-895. doi: 10.1089/hum.2023.099.

593. Wang H, Li C, Yang R. et al. Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in lung cancer patients receiving immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 May 6; 17(5): e0268288. doi: 10.1371/journal.pone.0268288.

594. Wang J, Liu Y, Mi X. et al. The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapeutics. *Ann Palliat Med*. 2020 May; 9(3): 967-978. doi: 10.21037/apm.2020.04.31.

595. Wang R, Zhu Y, Liu X. et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 2019 Nov 12; 19(1): 1091. doi: 10.1186/s12885-019-6311-z.

596. Wang S, Yu L, Shi W. et al. Prognostic roles of signal transducers and activators of transcription family in human breast cancer. *Biosci Rep*. 2018 Dec 11; 38(6): BSR20171175. doi: 10.1042/BSR20171175.

597. Wang T, Ma F, Qian HL. Defueling the cancer: ATP synthase as an emerging target in cancer therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2021 Sep 3; 23: 82-95. doi: 10.1016/j.omto.2021.08.015.

598. Wang W, Wang S, Xu AM. et al. Overexpression of GSE1 Related to Trastuzumab Resistance in Gastric Cancer Cells. *Biomed Res Int*. 2021 Feb 2; 2021: 8834923. doi: 10.1155/2021/8834923.

599. Wang Y, Liang Y, Ye F. et al. Histologic heterogeneity predicts patient prognosis of HER2-positive metastatic breast cancer: A retrospective study based on SEER database. *Cancer Med*. 2023 Sep; 12(18): 18597-18610. doi: 10.1002/cam4.6469.

600. Wang Y, Wang Z, Piha-Paul S. et al. Outcome analysis of Phase I trial patients with metastatic KRAS and/or TP53 mutant non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018 Sep 7; 9(70): 33258-33270. doi: 10.18632/oncotarget.25947.
601. Wang Z, Strasser A, Kelly GL. Should mutant TP53 be targeted for cancer therapy? *Cell Death Differ*. 2022 May; 29(5): 911-920. doi: 10.1038/s41418-022-00962-9.
602. Wang ZH, Zheng ZQ, Jia SC. et al. Trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer: Mechanisms, emerging biomarkers and targeting agents. *Front Oncol*. 2022 Oct 6; 12: 1006429. doi: 10.3389/fonc.2022.1006429.
603. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24; 123(3191): 309-14. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
604. Wei C, Ma Y, Wang F. et al. Igniting Hope for Tumor Immunotherapy: Promoting the "Hot and Cold" Tumor Transition. *Clin Med Insights Oncol*. 2022 Sep 15; 16: 11795549221120708. doi: 10.1177/11795549221120708.
605. Weljie AM, Jirik FR. Hypoxia-induced metabolic shifts in cancer cells: moving beyond the Warburg effect. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 Jul; 43(7): 981-9. doi: 10.1016/j.biocel.2010.08.009.
606. Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus? *Genes Dev*. 2006 Jun 1; 20(11): 1394–1404. doi: 10.1101/gad.1424006.
607. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*. 2019 Feb 19; 50(2): 302-316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
608. Wood AM, Jonsson H, Nagel G. et al. The Inverse Association of Body Mass Index with Lung Cancer: Exploring Residual Confounding, Metabolic Aberrations and Within-Person Variability in Smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Aug; 30(8): 1489-1497. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0058.
609. Wu F, Fan J, He Y. et al. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2021 May 5; 12(1): 2540. doi: 10.1038/s41467-021-22801-0.

610. Wu HT, Liu J, Li GW. et al. The transcriptional STAT3 is a potential target, whereas transcriptional STAT5A/5B/6 are new biomarkers for prognosis in human breast carcinoma. *Oncotarget*. 2017 May 30; 8(22): 36279-36288. doi: 10.18632/oncotarget.16748.
611. Wu J, Yang Q, Zhu Y. et al. DNAJA1 promotes proliferation and metastasis of breast cancer by activating mutant P53/NF- κ B pathway. *Pathol Res Pract*. 2023 Dec; 252: 154921. doi: 10.1016/j.prp.2023.154921.
612. Wu L, Jin Y, Zhao X. et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α . *Cell Metab*. 2023 Sep 5; 35(9): 1580-1596.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.001.
613. Wu L, Saxena S, Goel P. et al. Breast Cancer Cell-Neutrophil Interactions Enhance Neutrophil Survival and Pro-Tumorigenic Activities. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 8; 12(10): 2884. doi: 10.3390/cancers12102884.
614. Wu WJ, Wang SH, Wu CC. et al. IL-4 and IL-13 Promote Proliferation of Mammary Epithelial Cells through STAT6 and IRS-1. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 5; 22(21): 12008. doi: 10.3390/ijms222112008.
615. Wu Z, Xie S, Wang F. et al. BMI changes and the risk of lung cancer in male never-smokers: A prospective cohort study. *Cancer Med*. 2022 Mar; 11(5): 1336-1346. doi: 10.1002/cam4.4546.
616. Xia H, Zhang W, Zheng Q. et al. Predictive value of the prognostic nutritional index in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023 Jul 19; 9(8): e17400. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17400.
617. Xie L, Fang J, Yu J. et al. The role of CD4⁺ T cells in tumor and chronic viral immune responses. *MedComm (2020)*. 2023 Oct 10; 4(5): e390. doi: 10.1002/mco2.390.
618. Xiong A, Nie W, Cheng L. et al. Association Between Obesity and Poor Prognosis in Patients Receiving Anlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 30; 13: 812555. doi: 10.3389/fphar.2022.812555.

619. Xu F, Lin H, He P. et al. A TP53-associated gene signature for prediction of prognosis and therapeutic responses in lung squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2020 Mar 2; 9(1): 1731943. doi: 10.1080/2162402X.2020.1731943.
620. Xu L, Xie X, Luo Y. The role of macrophage in regulating tumour microenvironment and the strategies for reprogramming tumour-associated macrophages in antitumour therapy. *Eur J Cell Biol*. 2021 Mar; 100(2): 151153. doi: 10.1016/j.ejcb.2021.151153.
621. Xue J, Deng J, Qin H. et al. The interaction of platelet-related factors with tumor cells promotes tumor metastasis. *J Transl Med*. 2024 Apr 18; 22(1): 371. doi: 10.1186/s12967-024-05126-6.
622. Yadav D, Patil-Takbhate B, Khandagale A. et al. Next-Generation sequencing transforming clinical practice and precision medicine. *Clin Chim Acta*. 2023 Nov 1; 551: 117568. doi: 10.1016/j.cca.2023.117568.
623. Yan C, Chen Y, Kong W. et al. PVT1-derived miR-1207-5p promotes breast cancer cell growth by targeting STAT6. *Cancer Sci*. 2017 May; 108(5): 868-876. doi: 10.1111/cas.13212.
624. Yan Q, Li S, He L, Chen N. Prognostic implications of tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Sep 20; 15: 1476365. doi: 10.3389/fimmu.2024.1476365.
625. Yan X, Gao Z, Zhou Y et al. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics. *Pak J Med Sci*. 2022 Jan-Feb; 38(1): 281–286. doi: 10.12669/pjms.38.1.4718.
626. Yang L, Higashisaka K, Shimoda M. et al. Alpha-crystallin B chains in trastuzumab-resistant breast cancer cells promote endothelial cell tube formation through activating mTOR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Jan 15; 588: 175-181. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.056.
627. Yang LQ, Wang L, Zuo LK. et al. Expression and prognostic analysis of STAT6(YE361) in Hodgkin lymphoma. *Pathol Res Pract*. 2022 Mar; 231: 153781. doi: 10.1016/j.prp.2022.153781.

628. Yang Q, Sun K, Gao T. et al. SIRT1 silencing promotes EMT and Crizotinib resistance by regulating autophagy through AMPK/mTOR/S6K signaling pathway in EML4-ALK L1196M and EML4-ALK G1202R mutant non-small cell lung cancer cells. *Mol Carcinog.* 2024 Nov; 63(11): 2133-2144. doi: 10.1002/mc.23799.
629. Yang S, Sun B, Li J. et al. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis in gastric cancer. *Cell Commun Signal.* 2023 Jul 21; 21(1): 176. doi: 10.1186/s12964-023-01196-z.
630. Yang X, Wu M, Yan X. et al. Pulsatilla Saponins Inhibit Experimental Lung Metastasis of Melanoma via Targeting STAT6-Mediated M2 Macrophages Polarization. *Molecules.* 2023 Apr 24; 28(9): 3682. doi: 10.3390/molecules28093682.
631. Yao CC, Sun RM, Yang Y. et al. Accumulation of branched-chain amino acids reprograms glucose metabolism in CD8⁺ T cells with enhanced effector function and anti-tumor response. *Cell Rep.* 2023 Mar 28; 42(3): 112186. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112186.
632. Ye M, Huang W, Liu R. et al. Synergistic Activity of the HSP90 Inhibitor Ganetespib With Lapatinib Reverses Acquired Lapatinib Resistance in HER2-Positive Breast Cancer Cells. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 5; 12: 651516. doi: 10.3389/fphar.2021.651516.
633. Yi B, Cheng Y, Chang R. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages polarization markers in lung cancer: a pooled analysis of 5105 patients. *Biosci Rep.* 2023 Feb 27; 43(2): BSR20221659. doi: 10.1042/BSR20221659.
634. Yildirim S, Dogan A, Akdag G. et al. The role of laboratory indices on treatment response and survival in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2024 May 27; 14(1): 12123. doi: 10.1038/s41598-024-63096-7.
635. Yilmaz H, Yersal Ö. Prognostic significance of novel inflammatory markers in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2022 Apr-Jun; 18(3): 691-696. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1937_21.
636. Yin W, Zhao Y, Kang X et al. BBB-penetrating codelivery liposomes treat brain metastasis of non-small cell lung cancer with EGFR T790M mutation. *Theranostics.* 2020 May 15; 10(14): 6122-6135. doi: 10.7150/thno.42234.

637. You D, Kim H, Jeong Y. et al. Tumorigenicity of EGFR- and/or HER2-Positive Breast Cancers Is Mediated by Recruitment of Tumor-Associated Macrophages. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 11; 24(2): 1443. doi: 10.3390/ijms24021443.
638. Yu D, Zhao Z, Wang L. et al. SOX21-AS1 activated by STAT6 promotes pancreatic cancer progression via up-regulation of SOX21. *J Transl Med.* 2022 Nov 5; 20(1): 511. doi: 10.1186/s12967-022-03521-5.
639. Yu JE, Yeo IJ, Son DJ. et al. Anti-Chi3L1 antibody suppresses lung tumor growth and metastasis through inhibition of M2 polarization. *Mol Oncol.* 2022 Jun; 16(11): 2214-2234. doi: 10.1002/1878-0261.13152.
640. Yu Z, Zou J, Xu F. Tumor-associated macrophages affect the treatment of lung cancer. *Heliyon.* 2024 Apr 6; 10(7): e29332. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29332.
641. Yuan A, Hsiao YJ, Chen HY. et al. Opposite Effects of M1 and M2 Macrophage Subtypes on Lung Cancer Progression. *Sci Rep.* 2015 Sep 24; 5: 14273. doi: 10.1038/srep14273.
642. Yuan Y, Zhong H, Ye L. et al. Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2020 Apr 20; 20(1): 96. doi: 10.1186/s12890-020-1139-5.
643. Zazo S, González-Alonso P, Martín-Aparicio E. et al. Autocrine CCL5 Effect Mediates Trastuzumab Resistance by ERK Pathway Activation in HER2-Positive Breast Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2020 Aug; 19(8): 1696-1707. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1172.
644. Zengin T, Önal-Süzek T. Comprehensive Profiling of Genomic and Transcriptomic Differences between Risk Groups of Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma. *J Pers Med.* 2021 Feb 23; 11(2): 154. doi: 10.3390/jpm11020154.
645. Zhai WY, Duan FF, Lin YB et al. Pan-Immune-Inflammatory Value in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Neoadjuvant Immunochemotherapy. *J Inflamm Res.* 2023 Aug 8; 16: 3329-3339. doi: 10.2147/JIR.S418276.

646. Zhai Y, Wu J, Tang C. et al. Characterization of blood inflammatory markers in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2024 May 15; 17(5): 165-172. doi: 10.62347/IPTW9741.
647. Zhang B, Yao G, Zhang Y. et al. M2-polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(11): 1879-86. doi: 10.1590/s1807-59322011001100006.
648. Zhang Q, Tang X, Zhang ZF. et al. Nicotine induces hypoxia-inducible factor-1alpha expression in human lung cancer cells via nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling pathways. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 15; 13(16): 4686-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2898.
649. Zhang Q, Wu S. Tertiary lymphoid structures are critical for cancer prognosis and therapeutic response. *Front Immunol*. 2023 Jan 11; 13: 1063711. doi: 10.3389/fimmu.2022.1063711.
650. Zhang R, Yao Y, Gao H, Hu X. Mechanisms of angiogenesis in tumour. *Front Oncol*. 2024 Mar 25; 14: 1359069. doi: 10.3389/fonc.2024.1359069.
651. Zhang S, Huang WC, Li P. et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nat Med*. 2011 Apr; 17(4): 461-9. doi: 10.1038/nm.2309.
652. Zhang X, Guo X, Gao Q. et al. Association between cigarette smoking history, metabolic phenotypes, and EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2023 Oct 31; 15(10): 5689-5699. doi: 10.21037/jtd-23-1371.
653. Zhang X, Leng J, Zhou Y. et al. Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Aug 19; 11: 731210. doi: 10.3389/fonc.2021.731210.
654. Zhang Y, Li S, Lyu Z. et al. The co-mutation of EGFR and tumor-related genes leads to a worse prognosis and a higher level of tumor mutational burden in

Chinese non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2022 Jan; 14(1): 185-193. doi: 10.21037/jtd-21-1921.

655. Zhang Y, Williams-Villalobo A, Godavarthi JD. et al. Integrative bioinformatic analysis of p53 and pathway alterations in two different lung cancer subtypes. *Biochem Biophys Rep.* 2022 Dec 7; 33: 101404. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101404.

656. Zhang Y., Li J., Hua P.. et al. Targeted next-generation sequencing in cytology specimens for molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018; 11: 3647–3655.

657. Zhang Z, Hao R, Guo Q. et al. TP53 Mutation Infers a Poor Prognosis and Is Correlated to Immunocytes Infiltration in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 30; 9: 759154. doi: 10.3389/fcell.2021.759154.

658. Zhao B, Guo H, Wu W, Duan G. Hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score can predict the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Asian J Surg.* 2023 Nov; 46(11): 4891-4892. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.05.152.

659. Zhao H, Moarbes V, Gaudreault V. et al. Sex Differences in IL-33-Induced STAT6-Dependent Type 2 Airway Inflammation. *Front Immunol.* 2019 May 1; 10: 859. doi: 10.3389/fimmu.2019.00859.

660. Zhao J, Barta JA, McIntire R. et al. Racial difference in BMI and lung cancer diagnosis: analysis of the National Lung Screening Trial. *BMC Cancer.* 2022 Jul 19; 22(1): 797. doi: 10.1186/s12885-022-09888-4.

661. Zhao J, Xiong J. Advances on driver oncogenes of non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2015 Jan; 18(1): 42-7. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.01.07.

662. Zhao S, Qiu Y, Yuan M, Wang Z. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitor combination therapy in immune treatment for HER2-positive tumors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024 May; 80(5): 625-638. doi: 10.1007/s00228-024-03644-2.

663. Zhao X, Li Y, Wang X. et al. Synergistic association of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes with CCL20 expressions with poor prognosis of primary

breast cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec; 98(50): e18403. doi: 10.1097/MD.00000000000018403.

664. Zhao Y, Han H, Gao Z. et al. Evolutionary Action Score of TP53 Enhances the Prognostic Prediction for Stage I Lung Adenocarcinoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Spring; 33(1): 221-229. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.04.005.

665. Zheng X, Weigert A, Reu S. et al. Spatial Density and Distribution of Tumor-Associated Macrophages Predict Survival in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res*. 2020 Oct 15; 80(20): 4414-4425. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0069.

666. Zhou C, Lu C, Pu H. et al. TRAF6 promotes IL-4-induced M2 macrophage activation by stabilizing STAT6. *Mol Immunol*. 2020 Nov; 127: 223-229. doi: 10.1016/j.molimm.2020.09.001.

667. Zhou M, Zhang P, Da M. et al. A pan-cancer analysis of the expression of STAT family genes in tumors and their relationship to the tumor microenvironment. *Front Oncol*. 2022 Sep 13; 12: 925537. doi: 10.3389/fonc.2022.925537.

668. Zhou Y, Jiang S, Yu S. et al. Mining the prognostic significance and immune infiltration of STAT family members in human breast cancer by bioinformatics analysis. *Gland Surg*. 2022 Apr; 11(4): 720-741. doi: 10.21037/gs-22-189.

669. Zhou Z, Li Y, Chen S. et al. GLUT1 promotes cell proliferation via binds and stabilizes phosphorylated EGFR in lung adenocarcinoma. *Cell Commun Signal*. 2024 Jun 3; 22(1): 303. doi: 10.1186/s12964-024-01678-8.

670. Zhu H, Zhang S. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Jun 5; 18(1): 635. doi: 10.1186/s12885-018-4543-y.

671. Zirbes A, Joseph J, Lopez JC. et al. Changes in Immune Cell Types with Age in Breast are Consistent with a Decline in Immune Surveillance and Increased Immunosuppression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021 Sep; 26(3): 247-261. doi: 10.1007/s10911-021-09495-2.

672. Zong S, Dai W, Guo X, Wang K. LncRNA-SNHG1 promotes macrophage M2-like polarization and contributes to breast cancer growth and metastasis. *Aging (Albany NY)*. 2021 Oct 7; 13(19): 23169-23181. doi: 10.18632/aging.203609.

673. Zuo T, Wang L, Morrison C. et al. FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER2/ErbB2 oncogene. *Cell*. 2007 Jun 29; 129(7): 1275-86. doi: 10.1016/j.cell.2007.04.034.

674. Zuo XX, Yang Y, Zhang Y. et al. Platelets promote breast cancer cell MCF-7 metastasis by direct interaction: surface integrin $\alpha 2\beta 1$ -contacting-mediated activation of Wnt- β -catenin pathway. *Cell Commun Signal*. 2019 Nov 7; 17(1): 142. doi: 10.1186/s12964-019-0464-x. Erratum in: *Cell Commun Signal*. 2020 Aug 13; 18(1): 125. doi: 10.1186/s12964-020-00641-7.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до наукометричних баз Scopus або Web of Science

1. Smorodska OM, Moskalenko YuV, Vynnychenko IO, Vynnychenko OI, Kostuchenko VV. Modern vector in treatment of patients with lung cancer: tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutations (literature review.) *Medicni perspektivi*. 2021; 26(2): 4–11. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

2. Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023; 11(3): 214–223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

3. Vynnychenko OI, Lakhtaryna RY, Moskalenko YV. Breast cancer in Ukraine during the last decade. *Світ медицини та біології*. 2024; 90(4): 30–33. doi: 10.26724/2079-8334-2024-4-90-30-33. *(Особистий внесок здобувача: виконано аналіз епідеміологічних даних, написаний текст статті.)*

4. Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(2): 345–352. doi: 10.15421/022449. *(Особистий внесок здобувача: виконано аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

5. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(3): 363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, аналіз первинної медичної документації, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

6. Vynnychenko O, Moskalenko Yu. Inflammatory markers as predictors of efficacy of bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors therapy in metastatic non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024; 12(4): 1007–1017. doi: <https://doi.org/10.21272/eumj.2024>. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, відібрані пацієнти, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

7. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Moskalenko RA, Dudnichenko OS, Rysovana LM, Hrankina SS. A single-center, cohort study of the mutational profile of Ukrainian patients with non-small cell lung cancer. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024; 32(4): 504–517. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.504-517>. *(Особистий внесок здобувача: здійснено відбір зразків пухлинної тканини, аналіз отриманих даних, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

8. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Yazykov O, Tymchenko I, Seleznev O, Sulaieva O, Moskalenko R. Prognostic role of STAT6 in patients with non-small cell lung cancer. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024; 15(4): 868–874. doi: 10.15421/0224125. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, добір пацієнтів, відбір пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання статті.)*

9. Vynnychenko O, Moskalenko Yu, Moskalenko R. The role of TP53 gene mutation in the survival of non-small cell lung cancer patients. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2025; 13(1): 245–256. doi.org/10.21272/eumj.2025. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, виконано аналіз результатів*

імуногістохімічного дослідження, написано текст статті та сформульовано висновки.)

10. Vynnychenko O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Markers of inflammation as predictors of efficacy of trastuzumab therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025; 16(1): e25003. doi:10.15421/0225003. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

11. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Distribution of M1 and M2 macrophages and their impact on survival in non-small cell lung cancer. *Reports of Morphology*. 2025; 31(1): 37–44. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(1)-05. *(Особистий внесок здобувача: розроблено дизайн дослідження, виконано аналіз результатів імуногістохімічного дослідження, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

12. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025; 33(1): 30–41. doi.org/10.46879/ukroj.1.2025.29-40. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

13. Vynnychenko O, Moskalenko R. Lung cancer in Ukraine. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025; 2(40): 6–13. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2025.01. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*

14. Vynnychenko O, Moskalenko R. The impact of body mass index on survival and risk of severe adverse events in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab. *Одеський медичний журнал*. 2025; 192(1): 36–40. doi <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-7>. *(Особистий внесок здобувача:*

здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України

15. Винниченко ОІ, Привалова АО, Смородська ОМ, Винниченко ОІ, Москаленко ЮВ. Рідинна біопсія: перспективи застосування в онкології (огляд літератури.) Art of Medicine. 2018; 1(5): 85–91. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

16. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Сердюк МЮ, Винниченко ОІ. Особливості диференціальної діагностики доброякісних пухлин легень та її значення для вибору хірургічної тактики. Клінічна хірургія. 2018; 85(4): 67–70. doi.org/10.26779/2522-1396.2018.04.67. *(Особистий внесок здобувача: здійснено літературний пошук та аналіз даних.)*

17. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Москаленко РА, Піддубний АМ. Бульозний пемфігоїд Левера у хворого на метастатичний рак легень після лікування атезолізумабом. Клінічна онкологія. 2019; 9(1): 55–57. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22146. *(Особистий внесок здобувача: виконано біопсію, написані окремі розділи статті, сформульовані висновки.)*

18. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Сердюк МЮ, Терновенко ОА. Перспективи застосування найсучасніших методів діагностики раку легень. Лікарська справа. 2019; 4: 3–7. doi.org/10.31640/JVD.4.2019(1.) *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

19. Moskalenko YV, Vynnychenko IO, Smorodska OM, Vynnychenko OI, Moskalenko RA. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. Лікарська справа. 2019; 5–6: 40–45. doi.org/10.31640/JVD.4.2019. *(Особистий внесок здобувача: проведений аналіз літератури, добір пацієнтів, їх*

обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)

20. Смородська ОМ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ, Привалова АО, Костюченко ВВ. Поширеність раку легень: від локального до глобального. Art of Medicine. 2021; 2(18): 116–123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116. *(Особистий внесок здобувача: проведена робота з даними Національного канцер-реєстру України.)*

21. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Denysenko AP, Moskalenko RA. Prognostic significance of TP53 gene mutation in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Art of Medicine. 2024; 32(4): 12–19. doi.org/10.21802/artm.2024.4.32.12. *(Особистий внесок здобувача: виконаний аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

22. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Derevianko TV, Moskalenko RA. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in metastatic HER2-positive breast cancer patients' survival. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(4): 74–80. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

23. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine». 2024; 32(4(51)): 495–504. doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

24. Vynnychenko OI, Moskalenko YV, Yazykov OV, Seleznev OO, Sulaieva OM, Moskalenko RA. GLUT1 expression in patients with non-small cell lung cancer and its impact on survival. Reports of Morphology. 2024; 30(4): 21–28. doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(4)-03. *(Особистий внесок здобувача: здійснено аналіз літератури, добір пацієнтів, імуногістохімічне*

дослідження пухлинної тканини, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)

25. Vynnychenko O, Kovchun V. Successful treatment of metastatic lung adenocarcinoma with Lazertinib: a case report. Буковинський медичний вісник. 2024; 28(2): 133–136. doi: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20. *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки.)*

26. Vynnychenko OI, Moskalenko RA. Are Alectinib-induced myalgia and elevation creatinine phosphokinase predictors of high recurrence-free survival? Case report. Art of Medicine. 2024; 2(30): 140–143. doi: 10.21802/artm.2024.2.30.140. *(Особистий внесок здобувача: описано випадок з практики, сформульовані висновки.)*

27. Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Piddubnyi AM, Moskalenko RA. Prognostic significance of Foxp3 in radically treated non-small cell lung cancer patients. Art of Medicine. 2025; 33(1): 25–32. doi: 10.21802/artm.2025.1.33.25. *(Особистий внесок здобувача: розроблений дизайн дослідження, виконане імуногістохімічне дослідження, аналіз даних, написано текст статті та сформульовано висновки.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

28. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Особливості метастазування в кістки скелету у пацієнтів, хворих на рак легенів. IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 21–22 квітня 2016 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2016; 2: 270.

29. Винниченко ІО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Таргетна терапія немілоклітинного раку легень. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду). 26–28 травня 2016 р., м. Київ. Український радіологічний журнал. 2016; дод. 1: 228.

30. Костюченко ВВ, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) серед жінок Сумської

області за період 2012–2016 рр. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 323–324.

31. Привалова АО, Москаленко ЮВ, Винниченко ОІ. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легенів. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини»: збірник тез доповідей. 20–21 квітня 2017 р., м. Суми. Суми: СумДУ, 2017: 343.

32. Pryvalova A, Kostiuchenko V, Vynnychenko I, Vynnychenko O, Moskalenko Y. TP53 and PIC3CA gene mutations as targets for circulating tumor DNA detection in colorectal and breast cancer patients. 79th International Scientific Conference of the University of Latvia. January–April 2021, Riga. Medicina (Kaunas). 2021; 57(Suppl. 1): 25.

33. Никітін ІІ, Винниченко ІО, Винниченко ОІ, Кадурін ММ. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні рака легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokiv.org>.

34. Vynnychenko OI, Moskalenko RA, Kozakov DS, Livshun SS, Sulaieva OM. Next-generation sequencing is a prerequisite for personalized lung cancer treatment. BioGENext: Next Generation Therapy Conference. Biopolymers and Cell. 2024; 40(3): 202. doi: 10.7124/bc.000ACA.

35. Винниченко О, Москаленко Р. Вплив індексу маси тіла на виживаність та розвиток важких побічних ефектів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували терапію бевацизумабом. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»: матеріали. 17–18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ, 2024: 219–220.

36. Винниченко О, Москаленко Р. Розподіл макрофагів М1 та М2 та їх вплив на виживаність пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»: матеріали. 6–8 листопада 2024 р., м. Дніпро. Дніпро: ДДМУ, 2024: 28–29.

37. Москаленко Ю, Винниченко О, Москаленко Р. Одноцентрове, когортне дослідження мутаційного профілю українських пацієнтів, хворих на недрібноклітинний рак легень. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція»: матеріали. 14 листопада 2024 р., м. Харків. Харків: НФаУ, 2024: 71.

38. Винниченко О. Роль мутантного р53 у виживаності пацієнтів з радикально пролікованим недрібноклітинним раком легень. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024»: матеріали. 5 грудня 2024 р., м. Полтава. Полтава, 2024: 53–54.

39. Vynnychenko O, Moskalenko R. STAT6 as a biomarker of trastuzumab resistance in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. 7th International Mediterranean Scientific Research Congress. 2025 January 9–11, Valencia. University of Valencia, 2025: 64.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

40. Винниченко ІО, Москаленко ІОВ, Тарасенко СВ, Винниченко ОІ, Пустовгар ЛГ, Смородська ОМ, Сердюк МІО. Аналіз поширеності раку легень серед жінок Сумської області. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(3): 881–890.

41. Сулаєва О, Потоцька О, Козаков Д, Лівшун С, Панько М, Винниченко О, Москаленко Ю, Москаленко Р. Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Практична онкологія. 2024; 7(1): 27–35. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97>.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини» (Суми, 21–22 квітня 2016) – усна доповідь, публікація тез.

2. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання практичної та теоретичної медицини» (Суми, 20–21 квітня 2017) – усна доповідь, публікація тез.

3. International scientific conference on medicine organized within the frame of the 79th International scientific conference of the University of Latvia (Riga, 2021) – стендова доповідь, публікація тез.

4. BioGENext: Next Generation Therapy Conference (Київ, 2024) – стендова доповідь, публікація тез.

5. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 30 вересня–2 жовтня 2021) – публікація тез.

6. XIII з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 26–28 травня 2016) – публікація тез.

7. V Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 20–21 квітня 2017) – стендова доповідь, публікація тез.

8. X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 17–18 жовтня 2024) – публікація тез.

9. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 6–8 листопада 2024) – публікація тез.

10. VII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів та хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 14 листопада 2024) – публікація тез.

11. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2024» (Полтава, 5 грудня 2024) – публікація тез.

12. 7th International Mediterrenian Congress on Scientific Research (Валенсія, Іспанія, 9–11 січня, 2025) – усна доповідь, публікація тез.

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з медичної частини
КНП СОР «Сумський обласний
клінічний онкологічний центр»

Шамков І.В. КОД

05480996

« 01 » жовтня 2025р.

* * * * *

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.
 2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І.
 3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c
Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.
 4. **Впроваджено**: у діагностичну та клінічну роботу КНП СОР СОКОЦ.
 5. **Включено**: у практичну роботу торакального та хіміотерапевтичного відділення КНП СОР СОКОЦ.
 6. **Результати впровадження**: введено у роботу торакального та хіміотерапевтичного відділення КНП СОР СОКОЦ.
 7. **Термін впровадження**: вересень-листопад 2024 року.
 8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр».
 9. **Зауваження, пропозиції**: не має.
- Пропозиція обговорена і затверджена на нараді лікарів КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» (протокол № 1 від « 01 » 01 2025 року).

Відповідальний за впровадження
завідувачка хіміотерапевтичного
відділення КНП СОР СОКОЦ



Л.М. Бондаренко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор багатопрофільного
медичного лікувально-
діагностичного центру «МЕДЕЯ»
Книш Д.О.

« 09 » 01 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.
2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І.
3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376

Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.
4. **Впроваджено**: у діагностичну та клінічну роботу багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
5. **Включено**: у практичну роботу багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
6. **Результати впровадження**: введено у роботу багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
7. **Термін впровадження**: вересень-листопад 2024 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: багатопрофільний медичний лікувально-діагностичний центр «МЕДЕЯ».
9. **Зауваження, пропозиції**: не має.

Відповідальний за впровадження
завідувач хірургічного відділення

В.А. Бабіч



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Медичного центру
хірургічного профілю «НАДІЯ»
Курочкін А.В.

« 02 04 » 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.
- Ким запропонований:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І.
- Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c
Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.
- Впроваджено:** у діагностичну та клінічну роботу медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ».
- Включено:** у практичну роботу медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ».
- Результати впровадження:** введено у роботу медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ».
- Термін впровадження:** вересень-листопад 2024 року.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** медичний центр хірургічного профілю «НАДІЯ»
- Зауваження, пропозиції:** не має.

Відповідальний за впровадження
завідувач хірургічного відділення

Д.В. Муравський

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
професор Ігор ЗАВГОРОДНИЙ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.

2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І., протягом вересня 2024-листопада 2024 року

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c

Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.

4. Де і коли впроваджено: кафедра онкології Харківського національного медичного університету.

5. Результати застосування методу за період з вересня 2024 року по листопад 2024 року: Впровадження у науково-навчальний процес на кафедрі онкології Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 03 січня 2025 р.)

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри онкології
Харківського національного
медичного університету
професор

Олексій МУЖИЧУК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
Наталія КОЗАНЬ

« 24 » 01 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.

2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І., протягом вересня 2024-листопада 2024 року

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c

Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.

4. Де і коли впроваджено: кафедра онкології Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Результати застосування методу за період з вересня 2024 року по листопад 2024 року: Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології Івано-Франківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 6 від «03» січня 2025 року).

Відповідальний за впровадження
завідувачка кафедри онкології

Івано-Франківського національного
медичного університету
Підпис: [підпис]
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

« 24 » 01 2025 р.

Підпис: [підпис]

Прізвище: ЗАКУР

д.мед.н, проф. Анна КРИЖАНІВСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи закладу вищої освіти
Буковинського державного
медичного університету
доц. Володимир КОДОРОВСЬКИЙ

« 22 » 01 2025р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): алгоритм щодо прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.
 - 2. Ким і коли запропонований:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, д.мед.н. Москаленко Р.А., докторант Винниченко О.І., протягом вересня 2024-листопада 2024 року
 - 3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):** Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(3):363–376. doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376c
Moskalenko YuV, Vynnychenko OI, Sulaieva OM, Moskalenko RA. The role of next-generation sequencing in lung cancer diagnosis. East Ukr Med J. 2023; 11(3):214-223. doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(3):214-223.
 - 4. Де і коли впроваджено:** кафедра онкології та радіології Буковинського державного медичного університету.
 - 5. Результати застосування методу за період з вересня 2024 року по листопад 2024 року:** Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології та радіології Буковинського державного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
 - 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань прогнозування ефективності таргетної терапії недрібноклітинного раку легень та раку грудної залози.
 - 7. Зауваження, пропозиції:** не має.
- Пропозиція обговорена та затверджена на засіданні кафедри онкології та радіології (протокол № 10 від 20 січня 2025 року).

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
онкології та радіології
д.мед.н., доц.



В.Ю. Бодяка

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор Навчально-наукового
Медичного інституту
Сумського державного університету
МОН України
проф. Анатрій ЛОБОДА
2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: визначення регуляторних Т-лімфоцитів та асоційованих із пухлиною макрофагів у пацієнтів з раком грудної залози.

2. Установа розробника: Сумський державний університет МОН України, кафедра онкології та радіології. Автори: д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Москаленко Р.А, докторант кафедри патологічної анатомії СумДУ Винниченко О.І.

3. Джерела інформації:

Vynnychenko O, Moskalenko R. Biological mechanisms of resistance to trastuzumab and ways to overcome them: Modern problems of clinical oncology. Regul Mech Biosyst. 2024;15(2):345–352 doi: 10.15421/022449

Vynnychenko OI, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. The prognostic significance of FOXP3 expression in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2024;32(4(51)):495–504. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-05>.

4. Впроваджено: прогностичне значення регуляторних Т-лімфоцитів та асоційованих із пухлиною макрофагів у пацієнтів, хворих на РГЗ, що отримували терапію трастузумабом.

5. Термін впровадження: 01.09.2024-31.01.2025 р.

6. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра онкології та радіології НН Медичного інституту Сумського державного університету МОН України.

7. Форма впровадження: в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з онкології, а також в наукову роботу кафедри.

8. Зауваження і пропозиції: не вносились.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (протокол від 28 січня 2025 р № 6).

Завідувач кафедри онкології та радіології
НН Медичного інституту
Сумського державного університету



к.мед.н., доц. І.О. ВИННИЧЕНКО