

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»**

ВИННИЧЕНКО ОЛЕКСАНДР ІГОРОВИЧ

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

**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**

**РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

.

Київ–2025

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Москаленко Роман Андрійович,
завідувач кафедри патологічної анатомії
Навчально-наукового медичного інституту
Сумського державного університету МОН України

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор
Смоланка Іван Іванович,
завідувач науково-клінічного відділу пухлин грудної
залози та її реконструктивної хірургії
державного некомерційного підприємства
«Національний інститут раку» МОЗ України

доктор медичних наук, професор
Бондаренко Ігор Миколайович,
завідувач кафедри онкології та медичної радіології
Дніпровського державного медичного університету
МОЗ України

доктор медичних наук, професор
Дядик Олена Олександрівна,
завідувачка кафедри морфології, клінічної патології
та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Захист відбудеться «17» вересня 2025 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при ДНП «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДНП «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43).

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

Галина ЛАВРИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У 2022 році у світі виявлено 2,5 млн нових випадків раку легень (РЛ) і 2,3 млн раку грудної залози (РГЗ), які відповідно посідають перше та друге місця серед онкологічної захворюваності (Bray et al., 2024). В Україні РЛ і РГЗ лідирують за рівнем захворюваності та смертності серед чоловіків і жінок відповідно (The Global Cancer Observatory, 2024).

Останні два десятиліття відзначено значним прогресом у лікуванні злоякісних пухлин, зокрема завдяки розвитку таргетної терапії (Waarts et al., 2022). Її перевага над хіміотерапією полягає в меншій токсичності та спрямованості на специфічні молекулярні мішені, що регулюють ріст і поширення пухлин (Liang et al., 2020). Перед початком терапії використовують імуногістохімічні та молекулярно-генетичні дослідження для виявлення мутацій, рецепторів і альтерацій генів (Imyanitov et al., 2024).

Завдяки сумісності з іншими видами лікування, низькій токсичності та ефективності в пацієнтів з метастазами, таргетна терапія суттєво покращила результати лікування при метастатичному недрібноклітинному раку легень (мНДКРЛ) і HER2-позитивному РГЗ. HER2-переекспресія наявна приблизно у 20 % випадків РГЗ (Nader-Marta et al., 2022). Використання моноклональних антитіл (трастузумабу, пертузумабу) та їх кон'югатів із цитостатиками значно підвищило виживаність, хоча резистентність при метастазах залишається серйозною проблемою (Kunte et al., 2020).

Трастузумаб, антитіло до рецептора HER2, у комбінації з хіміотерапією показав добрі результати, проте майже у 70 % пацієнтів спостерігається прогресування захворювання протягом першого року лікування (Wang et al., 2022). Через це пошук нових предикторів ефективності та подолання резистентності є актуальним завданням.

Протягом останніх п'яти років рівень смертності від раку легень знижувався швидше, ніж захворюваність, що свідчить про покращення дворічної виживаності, переважно завдяки впровадженню таргетної терапії (Kratzer et al., 2023). Незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні, недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ), що становить близько 85 % випадків РЛ, залишається провідною причиною онкологічної смертності (Wu et al., 2021). Через значну біологічну гетерогенність цього захворювання необхідно впроваджувати персоналізовані стратегії лікування.

Одним із базових препаратів у терапії мНДКРЛ є бевацизумаб — моноклональне антитіло до VEGF-A, рекомендоване в комбінації з хіміотерапією на основі платини для пацієнтів з неплоскоклітинним НДКРЛ (Perdrizet et al., 2019).

Сучасні клінічні настанови (NCCN) вимагають тестування пухлин на мутації EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET та експресію PD-L1 (Consortium et al., 2021). Генетичні зміни, зокрема мутації, делеції та

ампліфікації, відіграють ключову роль у формуванні резистентності та зміні мікрооточення пухлини (Lahiri et al., 2023).

На ефективність лікування впливають також індивідуальні особливості пацієнта, біологія пухлини та стан імунної системи. Деякі імунні клітини можуть знищувати пухлинні клітини, інші — сприяти їх уникненню від імунного контролю (Heinrich et al., 2022). Системне хронічне запалення низького рівня асоціюється з проліферацією злоякісних клітин та імуносупресією (McFarland et al., 2022). Біомаркери запалення — CRP, цитокіни, нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити та моноцити — мають прогностичне значення (Chen et al., 2020).

Індекс маси тіла (ІМТ) також розглядається як потенційний фактор, що впливає на ефективність лікування, залежно від типу та стадії пухлини, віку пацієнта і обраного режиму терапії (Van Cauwenberge et al., 2024; Pfeiler et al., 2023).

Зростаючий інтерес викликає вивчення мутаційних профілів РГЗ та НДКРЛ, зокрема гена TP53, який регулює ДНК-репарацію, клітинний цикл та апоптоз, і може слугувати предиктором відповіді на терапію (Voskarides et al., 2023; Fountzilas et al., 2016). Нові перспективи відкриває вивчення транскрипційних факторів, зокрема STAT6, що бере участь у регуляції експресії генів (Li et al., 2016).

Особлива увага приділяється впливу мікрооточення на ефективність таргетної терапії. Лімфоцити, які інфільтрують пухлину, та асоційовані з нею макрофаги можуть мати як позитивне, так і негативне прогностичне значення (Harris et al., 2024; Dieci et al., 2021).

Таким чином, НДКРЛ і РГЗ є гетерогенними захворюваннями з високою молекулярною складністю. Незважаючи на досягнення в галузі таргетної терапії, залишаються відкритими питання щодо прогнозування її ефективності. Визначення біомаркерів, що дозволять індивідуалізувати підходи до лікування, є актуальним завданням сучасної онкології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в Сумському державному університеті МОН України як складова Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень» (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 року).

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 T, N, M, загальний стан онкологічного хворого (статус ECOG – Східна кооперативна онкологічна група), тип хірургічного втручання, методи медикаментозної терапії); лабораторний (клінічний та біохімічний аналізи крові, коагулограма); гістологічний (зabarвлення 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).

Аналіз статистичних даних здійснювали в програмному середовищі Stata V.18.0 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024). Для порівняння базових клініко-патологічних характеристик (номінальних показників)

застосовували χ^2 тест. Результати імуногістохімії (ІГХ) перевіряли на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. 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 та визначення граничних значень використовували ROC-аналіз. Вживаність пацієнтів оцінювали за допомогою методу Каплана-Майєра. Логарифмічний ранговий тест (Log-rank test) застосовували для визначення достовірності різниці у вживаності між групами пацієнтів. Для оцінювання взаємного впливу на вживаність різних клініко-патологічних характеристик пацієнтів та їх пухлин застосовували багатоваріантний регресійний аналіз Кокса з методом Бреслоу. Для всіх статистичних методів порогом статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

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 вживаність хворих на НДКРЛ та РГЗ. Досліджений комплексний вплив клініко-патологічних характеристик, включаючи ІМТ, на вживаність без прогресування (ВБП) та загальну вживаність (ЗВ) 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 вживаність.

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 вживаність 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 отримують 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. 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 з 2014 по 2024 рр. За висновком комісії з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/01 від 17 січня 2025 року), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Наукове дослідження побудоване на ретроспективному дослідженні трьох когорт пацієнтів. Перша когорта складалася із 42 радикально пролікованих хворих на НДКРЛ. Критеріями включення вважали вік понад 18 років, ІА–ІІІВ стадії захворювання, відсутність важкої серцево-судинної та легеневої патології, наявність пухлинної тканини у вигляді парафінового блоку, радикальне хірургічне втручання (лобектомія, білобектомія або пульмонектомія). Критеріями виключення були метастатична стадія захворювання, супутні захворювання, що могли призвести до смерті пацієнта у найближчі роки, неоад'ювантна хіміотерапія або променева терапія та післяопераційні ускладнення.

До другої когорти були залучені 109 хворих на метастатичний НДКРЛ. Критеріями включення вважали вік понад 18 років, гістологічно підтверджений НДКРЛ, метастатична стадія НДКРЛ, терапія на основі бевацизумабу або інгібіторів тирозинкінази (ІТК) (мінімум 2 цикли), доступні результати повного клінічного та біохімічного аналізу крові, коагулограми 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.

До третьої когорти увійшли 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Критеріями включення були вік понад 18 років, гістологічно та імуногістохімічно підтверджений діагноз HER2-позитивного РГЗ (3+ або 2+ та FISH-позитивний), метастатична 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 через будь-які причини, інша злоякісна пухлина в анамнезі, запальні, аутоімунні та інфекційні захворювання протягом двох тижнів до початку системного лікування.

На першому етапі дослідження вивчали епідеміологію РЛ та РГЗ в Сумській області та Україні та порівнювали отримані дані із глобальними трендами.

Для епідеміологічного аналізу використані дані канцер-реєстру СОКОЦ, бюлетені Національного канцер-реєстру України та дані Global cancer statistics.

На другому етапі дослідження вивчали вплив клініко-патологічних характеристик пацієнтів на ефективність таргетної терапії на рівні організму. Для виконання цього дослідження були залучені 109 хворих на метастатичний НДКРЛ та 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ, що отримували таргетну терапію. Шляхом аналізу та статистичної обробки даних первинної медичної документації, включаючи результати комп'ютерних томографій, магнітно-резонансних томографій, ультразвукових досліджень, остеосцинтиграфій, мамографій, патогістологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних заключень, результатів клінічних, біохімічних аналізів крові та коагулограми було визначено клінічні та лабораторні предиктори ефективності таргетної терапії.

Третій етап дослідження полягав у вивченні впливу молекулярно-генетичних властивостей пухлини на ефективність таргетної терапії та визначенні потенційних мішеней для нових препаратів таргетної дії. Для проведення даного етапу було залучено 42 пацієнти з радикально пролікованим НДКРЛ та 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Для молекулярно-генетичного профілювання пухлинну тканину 42 радикально пролікованих хворих на НДКРЛ досліджували методом секвенування наступного покоління. Крім того, пухлинну тканину даної когорти пацієнтів та 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ досліджували за допомогою імуногістохімії на наявність мутацій в генах TP53 та експресію STAT6. На цьому етапі дослідження визначили поширеність драйверних мутацій у пацієнтів Сумської області, імунофенотипи пухлин та оцінили вплив мутацій в генах TP53 та STAT6 на ефективність таргетної терапії та виживаність пацієнтів.

На третьому етапі дослідження оцінювали клітини пухлинного мікрооточення як біомаркери ефективності таргетної терапії та потенційні мішені для таргетної терапії. Для проведення даного етапу дослідження було залучено 42 пацієнти з радикально пролікованим НДКРЛ та 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. За допомогою імуногістохімії вивчали прогностичне значення асоційованих з пухлиною макрофагів, цитотоксичних Т-клітин та регуляторних Т-клітин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Захворюваність на рак легень в Сумській області та Україні. Було встановлено, що частота захворюваності чоловіків та жінок в Україні значно відрізняється. 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. 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 в 2020–2021 рр. прослідковується зниження захворюваності, в 2022–2023 рр. – тенденція продовжується.

Показники захворюваності на РЛ 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 (рис. 1).

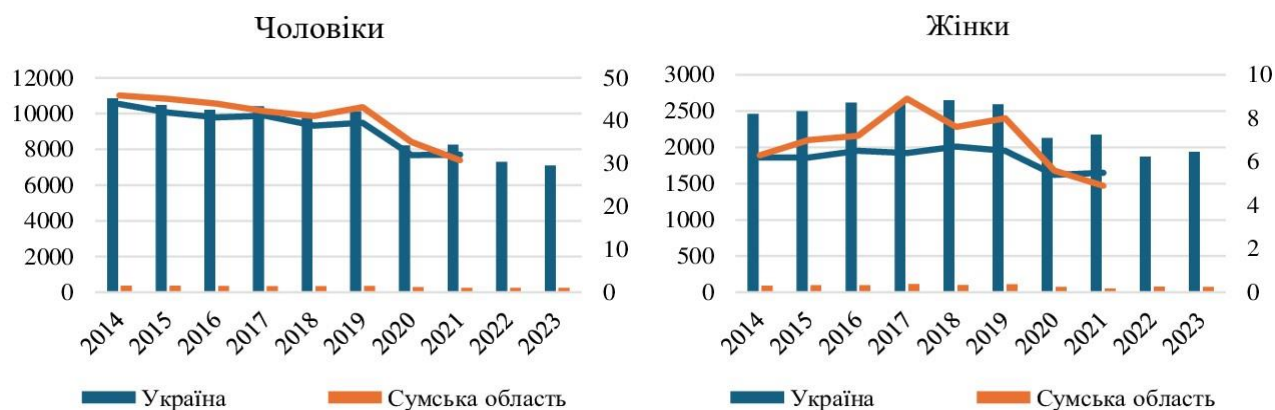


Рис. 1. Захворюваність на рак легень серед чоловіків та жінок Сумської області та України за період з 2014 по 2023 рр. Дані представлені в абсолютних цифрах та стандартизованих за віком показниках на 100 тис. населення

Таким чином, до 2020 р. захворюваність на рак легень перебувала на стабільному рівні в Україні та дещо підвищувалася в Сумській області. Проте з 2020 р. спостерігається значне зниження захворюваності та збільшення частки осіб із невідомими стадіями.

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 $(43,2 \pm 3,10)$ 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, а також і в Сумській області, так і абсолютних значень кількості захворівших та померлих. Порівняно з 2019 р. в 2020 р. відбулося зниження захворюваності на 17,8 % в Сумській області та 11,2 % в Україні. У 2022 році абсолютне число захворівших на рак грудної залози досягло своїх мінімальних значень (рис. 2).

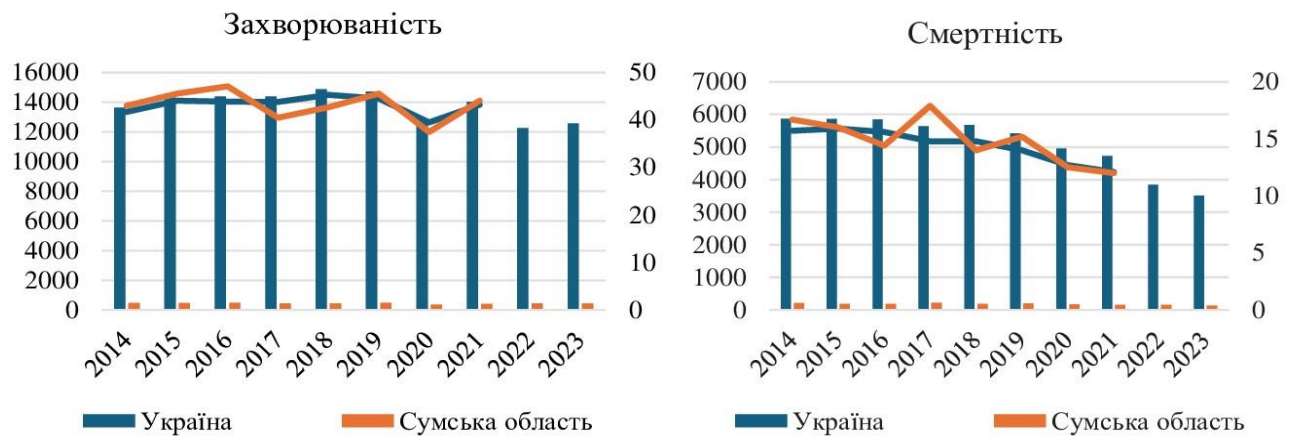


Рис. 2. Захворюваність та смертність від раку грудної залози у жінок України та Сумської області за період з 2014 по 2023 рр.. Дані представлені в абсолютних цифрах та стандартизованих за віком показниках на 100 тис. населення

Найчастіше РГЗ 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.

Отже, з 2014 по 2019 рр. коливання показників захворюваності в Сумській області та Україні перебувало у межах 10 %. Проте, з 2020 по 2023 рр. спостерігається тенденція до зниження показників захворюваності та смертності від РГЗ як у жінок в Україні, так і в Сумській області.

Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії НДКРЛ.

У дослідження було залучено 87 пацієнтів з мНДКРЛ, серед яких у 55 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 тромбоемболій та 1 випадок легеневої кровотечі завершилися смертю пацієнтів. Усі вони були зареєстровані у групі з надлишковою вагою та ожирінням. 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.

На ЗВ впливали стать пацієнта (HR 2,01, 95 % ДІ 1,17-3,46, $p=0,011$) та рівень тромбоцитів крові (HR 1,69, 95 % ДІ 1,01–2,83, $p=0,045$). 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. 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 тих, чий рівень тромбоцитів був 280 г/л або вище (Log-rank $p=0,0485$; рис. 3).

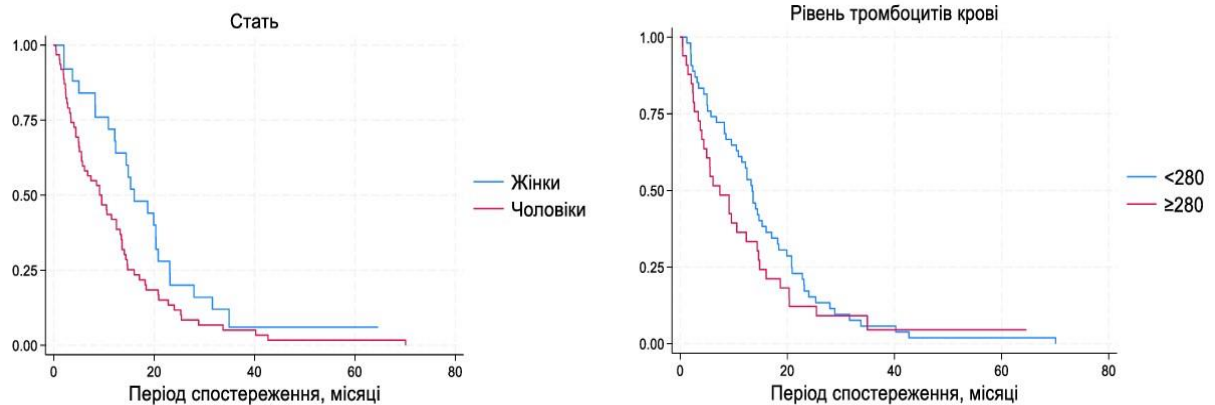


Рис. 3. Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів залежно від статі та рівня тромбоцитів

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.

Вплив індексу маси тіла на ефективність таргетної терапії РГЗ. Для проведення ретроспективного дослідження було включено 78 пацієнтів з HER2-позитивним РГЗ, що лікувалися в СОКОЦ з 2014 по 2024 рр. Серед цих пацієнтів 29 (37,2 %) було з нормальною вагою, 24 (30,8 %) – з надлишковою та 25 (32,0 %) – з ожирінням. Середній вік пацієнток досліджуваної когорти склав 55 років (від 27 до 77), проте у групі з ожирінням цей показник був дещо вищим (58 років). Виявлена кореляція між ІМТ, рівнем експресії Ki67 та гормональним статусом пухлини. У пацієнтів з нормальною вагою найчастіше зустрічаються ER-/PR-HER2-позитивний метастатичний РГЗ ($\chi^2=8,5022$; $p=0,014$) та висока експресія Ki67 ($\chi^2=6,1978$; $p=0,045$).

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. Згідно з результатами Log-rank тесту, статистично достовірної різниці у ВБП між групами немає ($p=0,1100$). 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).

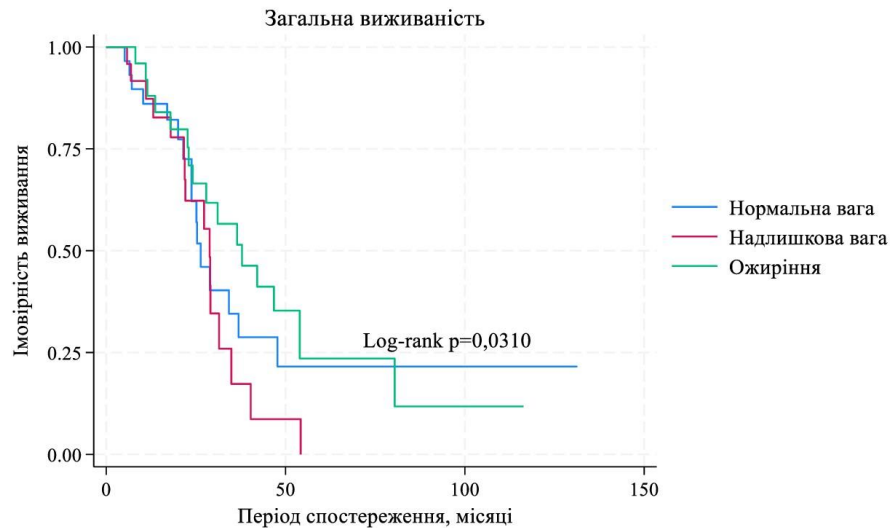


Рис. 4. Криві ЗВ Каплана-Майєра у пацієнтів з нормальною, надлишковою вагою та ожирінням

Порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, медіана ЗВ була на 11,5 міс. більша у групі з ожирінням. Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив відсутність впливу ІМТ на ВБП. Статистично значущими детермінантами ВБП були метастази у кістках (HR 2,72, 95 % ДІ 1,11–6,62; $p=0,027$) та ступінь диференціації пухлини (HR 5,67, 95 % ДІ 2,61–12,3; $p=0,0001$).

Предиктори ЗВ дещо відрізнялися. Зокрема, прогностично значимими виявилися ІМТ (HR 0,59, 95 % ДІ 0,38–1,91; $p=0,019$) та ступінь диференціації пухлини (HR 4,82, 95 % ДІ 1,98–11,72; $p=0,001$). На відміну від ВБП, на ЗВ не впливала наявність метастазів у кістках. Ожиріння та метастази в кістки були визначені як прогностичні фактори позитивного прогнозу.

Таким чином, ІМТ визначено 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.

Маркери запалення як предиктори ефективності НДКРЛ.

У дослідженні взяли участь 109 хворих на мНДКРЛ, що отримували терапію бевацизумабом або ІТК в СОКОЦ. 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 0,494309–0,63201).

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. Незалежними предикторами ВБП визначено статус паління (HR 3,20, 95 % ДІ 1,64–6,23; $p=0,001$), категорію N (HR 1,96, 95 % ДІ 1,05–3,68; $p=0,034$) та SII (HR 1,0, 95 % ДІ 1,00–1,02; $p=0,018$).

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. NLR, PNI та HALP не продемонстрували різниці у ЗВ між пацієнтами з низькими та високими рівнями маркерів запалення. Незалежними предикторами ЗВ визначено статус паління (HR 2,38, 95 % ДІ 1,33–4,26; $p=0,003$), категорію N (HR 2,04, 95 % ДІ 1,13–3,69; $p=0,018$) та SII (HR 1,0, 95 % ДІ 1,00–1,01; $p=0,006$).

Таким чином, SII є незалежним предиктором ефективності терапії бевацизумабом або ІТК, що впливає на ВБП та ЗВ у пацієнтів з мНДКРЛ. Низький SII корелює із кращою виживаністю та сприятливим перебігом захворювання.

Маркери запалення як предиктори ефективності таргетної терапії РГЗ. У дослідженні взяли участь 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Найбільш чутливим та специфічним маркером периферичної крові виявився PLR (AUC=0,7617, 95 % ДІ 0,64603–0,84653). PIV, MLR та NLR були менш чутливими. Граничне значення для NLR, PLR, MLR та PIV визначено як 2,62, 153,8, 0,22 та 155,4 відповідно.

Ми порівняли результати ВБП відповідно до досліджуваних маркерів запалення. Значно вищу ВБП мали пацієнти з $NLR \leq 2,62$ (Log-rank $p=0,0054$), $PLR \leq 153,8$ (Log-rank $p=0,0011$), $MLR \leq 0,22$ (Log-rank $p=0,0363$) та $PIV \leq 155,4$ (Log-rank $p=0,0018$). Медіана ВБП у пацієнтів з $NLR \leq 2,62$ становила 15,5 міс. проти 9,3 міс. у пацієнтів з $NLR > 2,62$. Медіана ВБП для $PLR \leq 153,8$ була 23,0 міс. проти 12,4 міс. для $PLR > 153,8$. Медіана ВБП для $MLR \leq 0,22$ була 16,2 міс. проти 11,1 міс. для $MLR > 0,22$. Медіана ВБП для $PIV \leq 155,4$ становила 16,2 міс. проти 9,7 міс. для $PIV > 155,4$. Отже, кожен із досліджуваних маркерів запалення статистично достовірно впливав на ВБП. Незалежними предикторами ефективності терапії на основі трастузумабу, що впливають на ВБП, виявилися схема терапії на основі трастузумабу (HR 0,22, 95 % ДІ 0,12–0,41; $p=0,0001$) та PLR (HR 2,99, 95 % ДІ 1,43–6,26; $p=0,004$). Кращу ВБП мали пацієнти, що отримували комбінацію хіміотерапії з трастузумабом та чий PLR перед початком лікування становив $\leq 153,8$.

Маркери запалення корелювали із ЗВ аналогічно, як і з ВБП. Значно вищу ЗВ мали пацієнти з $NLR \leq 2,62$ (Log-rank $p=0,0006$), $PLR \leq 153,8$ (Log-rank $p=0,0002$), $MLR \leq 0,22$ (Log-rank $p=0,0023$) та $PIV \leq 155,4$ (Log-rank $p=0,0017$). Медіана ЗВ у пацієнтів з $NLR \leq 2,62$ становила 37,9 міс. проти 23,0 міс. у пацієнтів з $NLR > 2,62$. Медіана ЗВ для $PLR \leq 153,8$ була 80,4 міс. проти 25,1 міс. для $PLR > 153,8$. Медіана ЗВ для $MLR \leq 0,22$ була 40,3 міс. проти 25,3 міс. для $MLR > 0,22$. Медіана ЗВ для $PIV \leq 155,4$ становила 42,1 міс. проти 25,3 міс. для $PIV > 155,4$. Отже, кожен із досліджуваних індексів запалення статистично достовірно впливав на ЗВ. Незалежними предикторами ефективності терапії на основі

трастузумабу, що впливають на ЗВ виявилися схема терапії на основі трастузумабу (HR 0,30, 95 % ДІ 0,15–0,58; $p=0,0001$) та PLR (HR 2,70, 95 % ДІ 1,10–6,62; $p=0,029$).

Таким чином, PLR та застосовувана схема терапії трастузумабом мають прогностичну цінність для оцінки ефективності терапії трастузумабом та прогнозу метастатичного HER2-позитивного РГЗ.

Дослідження мутаційного профілю хворих на НДКРЛ. Серед 42 зразків пухлинної тканини радикально пролікованих хворих на НДКРЛ 11 (26,19 %) містили драйверні мутації (табл. 1).

Таблиця 1

Геномні зміни у хворих 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	–

Як показано у табл. 1, онкогенні мутації виявлені в гені EGFR (n=2, 4,76 %), KRAS (n=6, 14,28 %), ALK (n=1, 2,38 %) та BRAF (n=1, 2,38 %). 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. Кількість драйверних мутацій у пацієнтів, які ніколи не палили, була значно вищою, ніж у колишніх або теперішніх курців ($\chi^2=4,8981$; $p=0,046$). Серед пацієнтів з драйверними мутаціями рецидив раку легень та смерть спостерігали у 4/11 (36,4 %) та 3/11 (27,3 %) пацієнтів відповідно.

Поширеність мутацій EGFR, KRAS, BRAF та ALK в когорті українських пацієнтів становила 4,76 %, 16,66 %, 2,38 % та 2,38 % відповідно. 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 %; $p=0,8863$).

Отже, молекулярно-генетичне профілювання, виконане методом секвенування наступного покоління, продемонструвало, що 11 із 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ є носіями драйверних мутацій. Через високу онкогенність 10 із 11 драйверних мутацій були клінічно значимими.

Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на НДКРЛ. Для проведення даного дослідження було використано пухлинну тканину 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. 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.

При аналізі взаємозв'язку між експресією p53 та гістологічними варіантами НДКРЛ виявлено вищу частоту експресії мутантного p53 у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень ($\chi^2=6,3127$; $p=0,012$). Тенденцію до кращої безрецидивної виживаності (БРВ) мали пацієнти з ІА–ІІА стадіями, категорією N0, мутантним типом p53, ті, які ніколи не палили, мали жіночу стать та вік молодше 60 років. Проте, статистично достовірної різниці між групами не виявлено. 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.

Отже, ми встановили, що тип p53 не впливає на БРВ та ЗВ у пацієнтів з НДКРЛ. Проте, враховуючи наявність кореляції між експресією p53 та гістологічними варіантами НДКРЛ, 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 $p=0,8003$). Серед 22 пацієнтів з плоскоклітинними карциномами легень рецидив захворювання та смерть були зареєстровані у 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 $p=0,0490$). Тенденцію до кращої ЗВ також мали пацієнти з мутантним p53, проте достовірної різниці між групами не зареєстровано (Log-rank $p=0,1375$).

Отже, мутантний p53 має 45,2 % пацієнтів з НДКРЛ, 25,0 % з аденокарциномами та 63,6 % з плоскоклітинними карциномами легень. Отримані результати підтверджують, що мутація в гені TP53 не завжди має негативні наслідки.

Вплив мутації гена TP53 на виживаність хворих на РГЗ. Для проведення дослідження використовували пухлинну тканину 78 хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Загалом «дикий тип» p53 було виявлено у 28 пацієнтів, «мутантний тип» p53 – у 50 пацієнтів. У поточному дослідженні пацієнтки з мутантним типом TP53 частіше отримували комбінацію трастузумабу та хіміотерапії ($\chi^2=6,9348$; $p=0,008$). Крім того, у пацієнок з диким типом TP53 переважав гормон-позитивний HER2-позитивний РГЗ ($\chi^2=5,0547$; $p=0,005$).

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. У пацієнтів з диким типом TP53 медіани виживаності становили 13,6 міс. та 21,0 міс. для монотерапії трастузумабом та комбінації трастузумабу з хіміотерапією відповідно (Log-rank $p=0,9500$). 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).

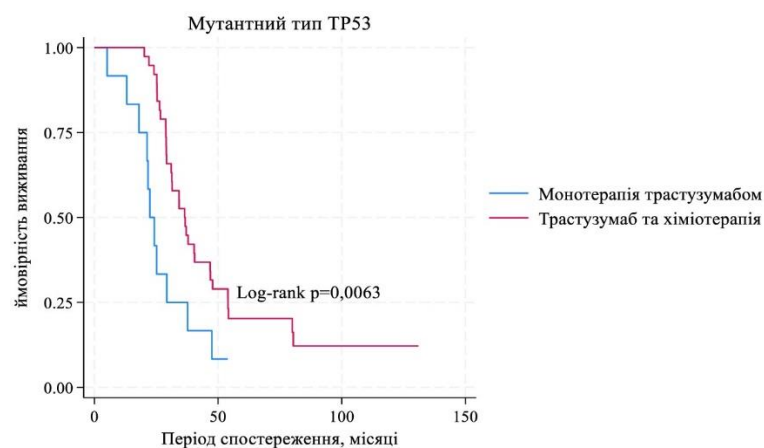


Рис. 5. Криві Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ та мутантним типом TP53 залежно від застосовуваної лікувальної схеми

Крім застосовуваної схеми, ЗВ пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним РГЗ значно залежала від гормонального статусу та типу мутації TP53. Незалежними предикторами загальної виживаності визначено

гормональний статус, застосовувана лікувальна схема та статус гена TP53. Таким чином, мутацію гена TP53 має 64,1 % хворих на метастатичний HER2-позитивний 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. Мутація в гені TP53 асоційована з кращою відповіддю на медикаментозну терапію, яка, крім трастузумабу, включає хіміотерапію.

STAT6 як біомаркер несприятливого прогнозу у хворих на НДКРЛ. Для проведення дослідження використовували пухлинну тканину 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Запальний імунотип був найбільш поширеним і виявлений у 12 аденокарциномах та 8 плоскоклітинних карциномах. Імуноспустошений фенотип був виявлений у 5 аденокарциномах та 1 зразку плоскоклітинного раку легень. Фенотип імунного виключення ідентифікований в 3 аденокарциномах та 13 плоскоклітинних карциномах.

Відповідно до рівнів експресії усіх пацієнтів розподілили на групи з низьким STAT6 (<6) та високим STAT6 (≥ 6). Висока експресія STAT6 достовірно частіше визначалася у плоскоклітинних карциномах ($p < 0,0001$). При цьому STAT6 експресувався переважно в клітинах строми, що за розподілом було аналогічним CD163+ клітинам. Дослідження експресії імунних клітин продемонструвало вищу кількість M2-макрофагів в стромі плоскоклітинних карцином порівняно з аденокарциномами легень ($p = 0,0060$).

Метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) було зареєстровано у 35 % пацієнтів з аденокарциномами та 50 % пацієнтів з плоскоклітинними карциномами. Знаменно, що серед аденокарцином переважав запальний фенотип імунного мікрооточення (12/20; 60 %), і 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 %).

Серед зразків аденокарцином найпоширенішим був запальний імунотип без метастазування в ЛВ (8 із 20 зразків, 40 %), плоскоклітинних карцином – імунне 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. Додатково було оцінено кількість та розподіл CD163+ та FOXP3+ залежно від імунотипу пухлинних зразків. 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). Висока експресія STAT6 частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок ($p = 0,0001$; рис. 6).

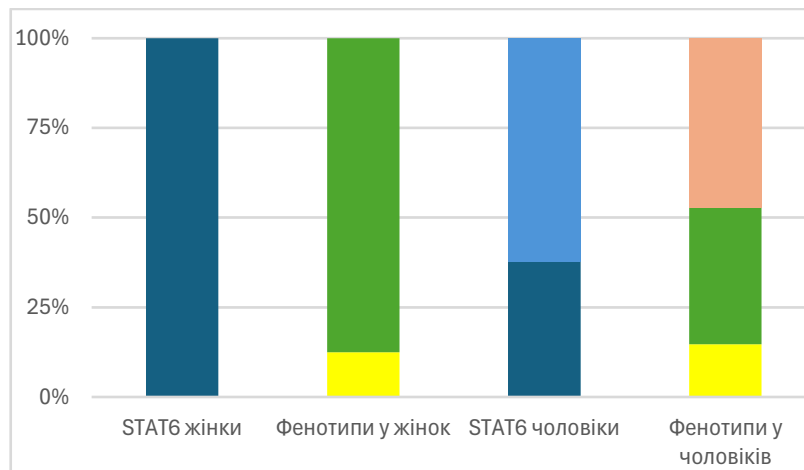


Рис. 6. Зв'язок між експресією STAT6, імунними фенотипами та статтю пацієнтів з НДКРЛ

На БРВ впливали стать, експресія CD8⁺ в пухлинних острівцях та рівень експресії STAT6, на ЗВ – стать, експресія CD163⁺ в стромі, кількість CD8⁺ в пухлинних кластерах та рівень експресії STAT6.

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

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 на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Негативна експресія STAT6 встановлена у 7 (9,0 %) пацієнтів. 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 ($\chi^2=53,3959$; $p=0,0001$).

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. 7).

Незалежними предикторами ВБП та ЗВ у хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ є категорія N та експресія рецепторів естрогену. Регресійний аналіз не визначив експресію STAT6 незалежним предиктором виживаності пацієнтів.

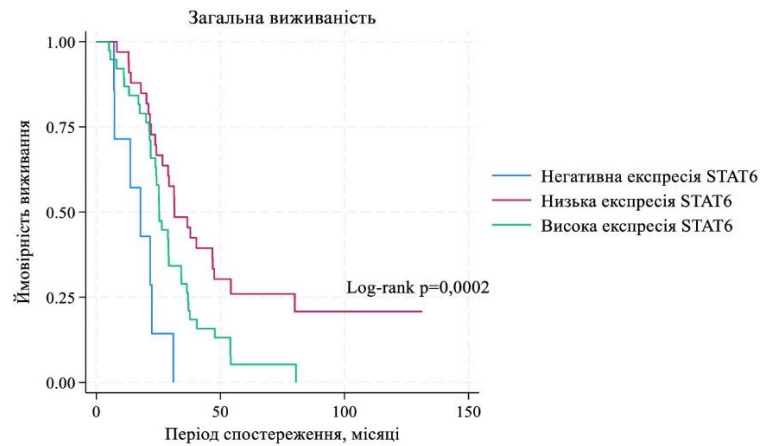


Рис. 7. Криві виживаності Каплана-Майєра, що демонструють ЗВ пацієнтів з негативною, низькою та високою експресією STAT6

Таким чином, серед хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ, негативну експресію STAT6 мають 9,0 % пацієнтів. Негативна експресія STAT6 асоційована із резистентністю до трастузумабу та гіршою ВБП та ЗВ.

Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на НДКРЛ. У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з радикально пролікованим НДКРЛ. 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.

Макрофаги M1 та 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 ($p=0,0082$).

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

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

Багатофакторний аналіз показав, що категорія Т, категорія N, ступінь диференціювання пухлини та макрофаги M1 в острівцях пухлини впливають на БРВ. На ЗВ впливали категорія Т, категорія N, ступінь диференціації пухлини, загальний рівень макрофагів M2 та їх рівень в пухлинній стромі.

Отже, чоловіки порівняно з жінками мають більшу кількість макрофагів M1 у пухлинних острівцях та стромі. Паління асоційоване з більшою кількістю макрофагів M1 в острівцях. У плоскоклітинних карциномах порівняно з аденокарциномами більша загальна кількість макрофагів M2, особливо в пухлинній стромі. Висока інфільтрація макрофагами M1 пухлинних острівців пов'язана з кращою БРВ. Низька загальна кількість макрофагів M2 та їх низька експресія у стромі асоційовані з кращою ЗВ у радикально пролікованих пацієнтів з НДКРЛ.

Вплив асоційованих із пухлиною макрофагів на виживаність хворих на РГЗ. Для оцінки рівня інфільтрації тканини РГЗ макрофагами M1 та M2-фенотипу нами було проведено імуногістохімічне дослідження з антитілами проти CD68+ та CD163+ 78 зразків пухлинної тканини. Усі зразки розділили на групи залежно від ступеня експресії досліджуваних маркерів.

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 $p=0,6168$). Спостереження за пацієнтами до настання смерті тривало у середньому ($35,0 \pm 2,98$) міс. Летальні наслідки раку грудної залози 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 $p=0,5788$).

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 $p=0,0003$). 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. 8).

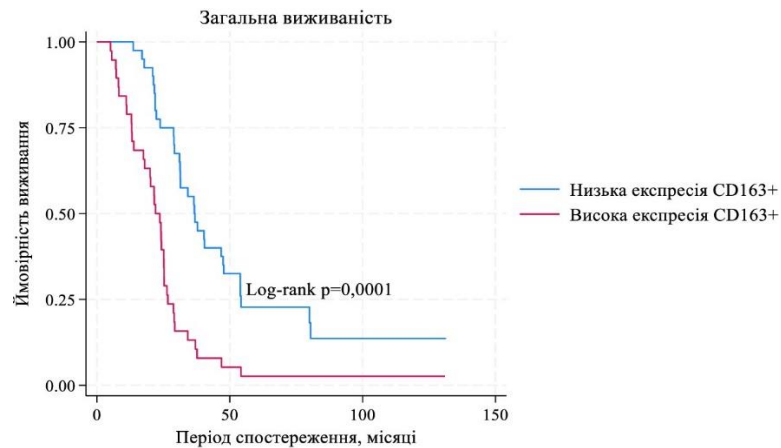


Рис. 8. Криві Каплана-Майєра, що ілюструють загальну виживаність у пацієнтів з низькою та високою експресією CD163+

Незалежними предикторами ВБП визначено гормональну терапію, категорію N та експресію макрофагів M2, ЗВ – визначено схему терапії на основі трастузумабу, гормональну терапію, категорію N та експресію макрофагів M2.

Таким чином, висока експресія CD163+ є предиктором низької ВБП та ЗВ у хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ. Дане дослідження підтвердило позитивний вплив комбінації трастузумабу з хіміотерапією, а також відсутності метастазування у регіонарні ЛВ на виживаність пацієнтів.

Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на НДКРЛ.

Для проведення дослідження була використана пухлинна тканина 42 пацієнтів з радикально пролікованим НДКРЛ. Відповідно до експресії Foxp3+ пацієнтів розподілили на дві досліджувані групи. У 18 пацієнтів встановлено низьку експресію Foxp3+, у 24 – високу експресію Foxp3+. Статистично достовірної кореляції між Foxp3 та досліджуваними клініко-патологічними характеристиками не виявлено. Не зважаючи 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.

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+. 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. 9).

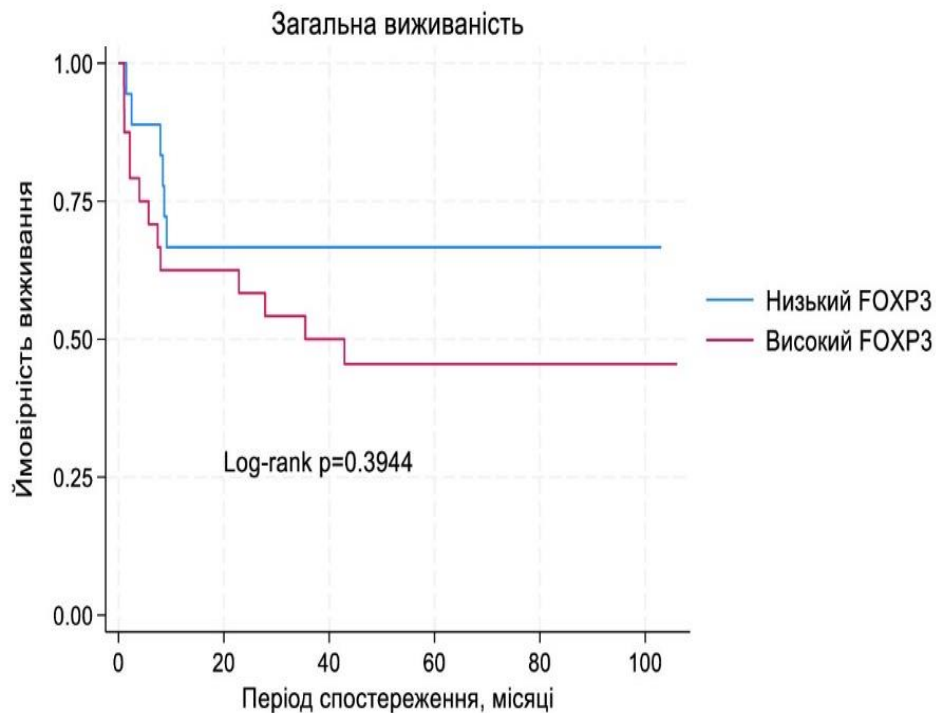


Рис. 9. Криві Каплана-Майєра, що демонструють різницю у ЗВ пацієнтів з низьким та високим Foxp3+

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.

Вплив регуляторних Т-лімфоцитів на виживаність хворих на РГЗ. Відповідно до експресії Foxp3+ пацієнти були розподілені у групи з низькою (<21 клітин/1мм²) та високою (≥21 клітин/1мм²) експресією. Серед пацієток 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 не показали зв'язку з експресією Foxp3.

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). 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. 10).

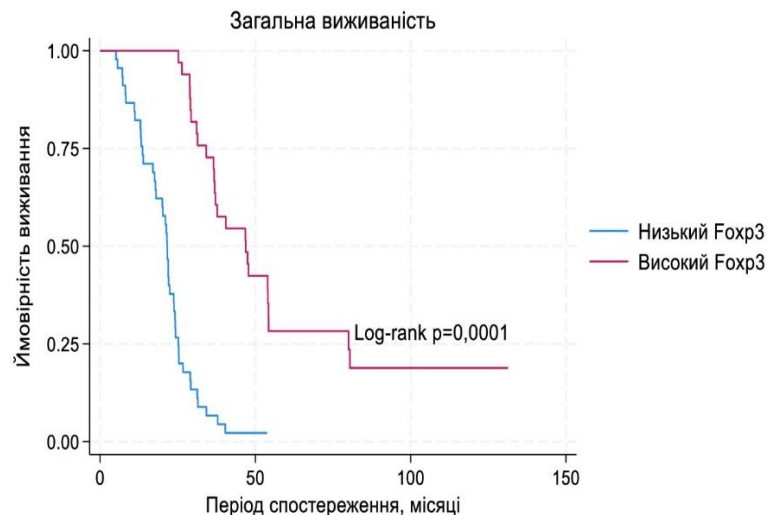


Рисунок 10 – Криві Каплана-Майєра, що показують ЗВ хворих на метастатичний HER2-позитивний РГЗ залежно від експресії Foxp3+

Таким чином, у хворих на метастатичний HER2-позитивний 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 рак молочної залози.

Особливості метаболізму НДКРЛ та його вплив на виживаність пацієнтів. 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 ($r=0,3248$; $p<0,0009$). 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 ($p=0,0089$) та категорії Т ($p=0,0040$). 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 із досліджуваними клініко-патологічними характеристиками.

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 $p=0,3284$). Аналогічні результати отримано під час аналізу ЗВ. Кращу ЗВ мали пацієнти з низьким GLUT1 та аденокарциномою. Проте, статистично достовірної різниці у виживаності пацієнтів з різними рівнями експресії GLUT1 не виявлено (Log-rank $p=0,8881$). Для плоскоклітинних карцином спостерігається тенденція до кращої виживаності у пацієнтів з високим GLUT1, хоча достовірної різниці між групами також не зареєстровано (Log-rank $p=0,3160$).

Таким чином, гіперекспресія GLUT1 асоційована із плоскоклітинними карциномами легень. Експресія GLUT1 не має прогностичного значення та не корелює з БРВ та ЗВ у радикально пролікованих хворих на НДКРЛ.

Алгоритми прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на метастатичний НДКРЛ та метастатичний HER2-позитивний РГЗ. 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. З урахуванням цього створено алгоритми для прогнозування ефективності таргетної терапії для мНДКРЛ та HER2-позитивного РГЗ (табл. 2):

- 1) у хворих на мНДКРЛ:
 - первинно оцінюють клініко-патологічні характеристики пацієнта: стать, статус паління, категорію Т, 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;

Таблиця 2

Алгоритм прогнозування ефективності таргетної терапії у хворих на мНДКРЛ

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. 3).

Таблиця 3

**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.		

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 ЛВ пов'язане із фенотипом імунного виключення і опосередковане високою інфільтрацією макрофагами M2 пухлинної стромы. 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 T, 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 отримають 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 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 ІОВ, Винниченко ОІ. Таргетна терапія немієноклітинного 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.

30. Костюченко ВВ, Москаленко ІОВ, Винниченко ОІ. Аналіз захворюваності на недрібноклітинний рак легень (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 ІОВ, Винниченко ОІ. Ефективність препарату Зомета при лікуванні метастатичного ураження кісток у хворих на недрібноклітинний рак легень. 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 П, Винниченко ІО, Винниченко ОІ, Кадурін ММ. Медіастіноскопія як стандарт в стадіюванні рака легень та діагностиці невизначених лімфаденопатій середостіння. ХІV 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. 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.

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 ІО, 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 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 ІО, 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>.

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 та HER2-позитивний рак грудної залози.

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 tumor and tumor microenvironment, which affect the effectiveness of targeted therapy and survival of patients with NSCLC and HER2-positive BC.

Forty-two patients with radically treated NSCLC, 109 patients with 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, tumor, and tumor 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 the effectiveness of treatment and prognosis. Targeted therapy has significantly improved survival, but not all patients receive a therapeutic effect. From 2014 to 2019, lung cancer incidence in Ukraine and the Sumy region remained stable for both sexes. However, from 2020 to 2023, it decreased by 1.5 times for women and 1.4 times for men, with an increase in unknown cancer stages. A similar trend occurred with breast cancer, where incidence rates were stable until a decline from 2020 to 2023, with a 17.8 % drop in the Sumy region and 11.2 % in Ukraine, likely influenced by COVID-19 and wartime conditions affecting diagnostics.

The study examined how BMI influenced complications in patients with mNSCLC treated with bevacizumab, finding no correlation. OS was better in women and those with a baseline platelet count under 280 g/L. For metastatic HER2-positive BC, obesity was linked to improved OS but not PFS. Additionally, factors like bone metastasis and tumor differentiation predicted better outcomes.

Chronic low-grade systemic inflammation impacts tumor progression and targeted therapy effectiveness. In patients with NSCLC, the systemic inflammation index (SII) emerged as a key predictor for bevacizumab efficacy. Other factors included smoking status and N category, with current or former smokers showing worse outcomes. In BC patients, PLR and treatment regimens also predicted the efficacy of trastuzumab therapy, with low PLR and chemotherapy combinations associated with improved PFS and OS.

Mutational profiling is crucial for understanding genetic changes in NSCLC. In a study of 42 radically treated NSCLC patients, 11 harbored driver mutations in EGFR (4,76 %), KRAS (16,66 %), ALK (2,38 %), and BRAF (2,38 %), with seven eligible for targeted therapy. Notably, patients who had never smoked had a higher frequency of driver mutations compared to smokers ($p=0,046$).

The TP53 suppressor gene plays a significant role in NSCLC carcinogenesis. Among the studied patients, 45,2 % had TP53 mutations, with squamous cell carcinomas showing significantly more mutations than adenocarcinomas ($p=0,012$). Interestingly, patients with squamous cell carcinoma and mutant p53 exhibited better RFS (Log-rank $p=0,0490$), indicating no adverse prognostic impact from TP53 mutations. In metastatic HER2-positive breast cancer (BC), 64,1 % had TP53 mutations, with hormone-positive BC prevailing in wild-type TP53 patients ($p=0,005$). Wild-type patients showed better OS, and those with mutant TP53 had improved OS with trastuzumab and chemotherapy compared to monotherapy (Log-rank $p=0,0063$). Key independent factors for better OS included hormone-positive HER2-positive BC ($p=0,013$), trastuzumab-chemotherapy combinations ($p=0,005$), and wild-type TP53 ($p=0,001$).

Targeted therapy also highlights the STAT6 gene, essential in gene expression regulation. High STAT6 expression was found in 50 % of NSCLC cases, particularly squamous cell carcinomas ($p<0,0001$). An immune exclusion phenotype in squamous cell carcinomas was linked to metastasis, while female gender ($p=0,040$), high cytotoxic T lymphocyte expression ($p=0,024$), and low STAT6 ($p=0,006$) predicted better RFS. Additionally, low M2 macrophage expression in tumors was a favorable OS factor. In patients with metastatic HER2-positive BC, 9,0 % exhibited negative STAT6 expression, which was linked to resistance to trastuzumab and poorer PFS and OS. The research emphasized the role of tumor-associated macrophages in NSCLC; men had higher M1 macrophage counts compared to women while smoking correlated with increased M1 in tumor islets. Higher M1 infiltration was associated with better PFS, whereas low M2 macrophage counts indicated better OS. High M2 expression predicted poor PFS and OS in HER2-positive BC, while hormonal therapy improved survival outcomes.

In NSCLC, Foxp3⁺ T-cells showed no significant survival differences, suggesting they are not a viable therapeutic target. Conversely, high Foxp3⁺ expression in metastatic HER2-positive BC was linked to improved PFS and OS, particularly in younger patients. Glucose metabolism's link to immune cells was explored, but GLUT1 overexpression lacked prognostic significance in NSCLC and was mainly associated with squamous cell carcinomas. Overall, GLUT1 was not identified as a promising biomarker for targeted therapy.

Key words: 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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ECOG – Східна кооперативна онкологічна група
FISH – флуорисцентної гібридизації in situ
Foxp3 – фактор транскрипції Forkhead box P3
GLUT – транспортер глюкози
HALP – шкала гемоглобіну, альбуміну, лімфоцитів і тромбоцитів
HER2 – рецептори епідермального фактора росту людини 2
HR – коефіцієнт ризику
MLR – співвідношення моноцитів до лімфоцитів
NCCN – Національна комплексна онкологічна мережа
NGS – секвенування наступного покоління
NLR – співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів
PD-L1 – програмована клітинна смерть ліганду 1
PIV – загальноімуноне запальне значення
PLR – співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів
PNI – прогностичний індекс харчування
SII – індекс системного запалення
STAT6 – сигнальний білок та активатор транскрипції 6
Treg – регуляторні Т-клітини
VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту
БРВ – безрецидивна виживаність
ВБП – виживаність без прогресування
ДІ – довірчий інтервал
ЗВ – загальна виживаність
ІГХ – імуногістохімія
ІМТ – індекс маси тіла
ІТК – інгібітори тирозинкінази
ЛВ – лімфатичний вузол
М1 – прозапальні макрофаги
М2 – протизапальні макрофаги
мНДКРЛ – метастатичний недрібноклітинний рак легень
НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень
РГЗ – рак грудної залози
РЛ – рак легені
СОКОЦ – Сумський обласний клінічний онкологічний центр
СумДУ – Сумський державний університет