

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СМОРОДСЬКА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.24-006.6-036.87-07(477.52)"2011/2020"(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ О. М. Смородська

Науковий керівник: Москаленко Юлія Василівна, кандидат медичних наук,
доцент

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Смородська О. М. Предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Сумський державний університет, Суми, 2023.

Рак легень є основною причиною смерті від злоякісних новоутворень як у чоловіків, так і у жінок. Згідно з даними GLOBOCAN у 2020 році у світі було зареєстровано 2,2 мільйона нових випадків захворювання та 1,8 мільйона випадків смертей від цієї патології.

Хірургічне втручання є основним методом лікування недрібноклітинного раку легень. Крім того, відповідно до стандартів NCCN (Національної розширеної онкологічної мережі) для пацієнтів з раком легень ІВ-ІІІА стадії рекомендована ад'ювантна хіміотерапія. Для осіб з ІВ стадією щоразу призначати цитотоксичну терапію необхідності немає. Це потрібно робити лише при наявності таких факторів ризику, як розмір пухлини більше 4 см, судинна інвазія, низький ступінь диференціації пухлини, крайова резекція, невідомий статус регіонарних лімфатичних вузлів і ураження вісцеральної плеври. Пацієнтам з N2 обов'язковим є проведення хіміопроменевої терапії.

Не зважаючи на увесь комплекс проведених заходів (радикального хірургічного втручання та ад'ювантної хіміотерапії), приблизно у 30% радикально пролікованих пацієнтів рак легень рецидивує протягом перших п'яти років. Середня тривалість безрецидивного періоду складає 15,7 місяців. Саме тому актуальною проблемою є встановлення предикторів рецидиву захворювання. Завчасна поінформованість лікаря про існуючі фактори ризику дозволить вчасно обрати шлях персоніфікованого лікування та збільшить як безрецидивну, так і загальну виживаність пацієнтів.

Згідно літературних даних, існує кілька напрямків визначення факторів ризику, пов'язаних з рецидивом після операції. По-перше, враховуються базові характеристики пацієнтів, такі як приналежність до чоловічої чи жіночої статі, вік хворих, функціональний статус, наявність шкідливих звичок (паління) та навіть соціальний статус (одружений/заміжня чи одинокий).

По-друге, велике значення мають біологічні властивості самої пухлини. Дослідження свідчать, що низький ступінь гістологічного диференціювання, лімфоваскулярна та плевральна інвазія є несприятливими прогностичними факторами. Ризик рецидиву може бути пов'язаний з гістологічною приналежністю пухлини.

По-третє, багато наукових робіт присвячені ролі стадії пухлинного процесу, категорії T та N, розмірів первинної пухлини для прогнозування рецидиву злоякісного захворювання. Крім того, досліджується зв'язок між об'ємом оперативного втручання та поверненням хвороби.

Перспективним напрямком роботи вважається молекулярно-біологічне дослідження зразків пухлинної тканини. Рак легень є дуже агресивним захворюванням, яке включає різні гістологічні підтипи з чіткими клініко-патологічними та молекулярними особливостями. Тому встановлення біологічних маркерів може бути ефективним для прогнозування рецидиву захворювання. Наразі імуногістохімія широко використовується для визначення прогнозу у хворих на рак молочної залози, лімфому та багатьох інших типів пухлин.

Крім того, вчені звернули свою увагу на роль лабораторних показників для прогнозування рецидиву злоякісного новоутворення. Зокрема, останні роки активно проводилося дослідження зв'язку між маркерами запалення та рецидивом раку підшлункової залози, колоректального раку, пухлин яєчників та інших злоякісних новоутворень. Велика кількість робіт присвячені визначенню індексів запалення у пацієнтів з різними стадіями раку легень.

Дисертаційна робота присвячена вивченню предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень у радикально прооперованих пацієнтів зі

стадіями ІВ – ІІА, що отримали курси ад'ювантної хіміо- або хіміопроменевої терапії. Для аналізу та обробки отриманих результатів дослідження були використані наступні методи: клінічні дані (вік пацієнта, стать, статус паління, категорії Т, N, стадія захворювання, статус ECOG, тип хірургічного втручання), лабораторні (клінічний аналіз крові), гістологічні (гістологічний варіант та гістопатологічна градація пухлини, лімфоваскулярна інвазія), імуногістохімічні (рівень експресії маркерів PD-L, Ki67, p53, EGFR та ALK), статистичні (ROC-аналіз, однофакторний та багатофакторний регресійний аналіз Кокса, метод Каплана-Майєра).

Дослідження було ретроспективним, проводилось на основі даних історій хвороб та амбулаторних карток 104 пацієнтів, які отримали радикальне хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію з приводу ІВ-ІІА стадії недрібноклітинного раку легень. Пацієнти з N2 пройшли курси хіміопроменевої терапії згідно стандартів NCCN. Медіана спостереження склала 40 місяців (інтервал від 36 до 84 місяців). За цей період рецидив захворювання стався у 42 (40,4 %) пацієнтів, 38 (90,5 %) із них померли. Ще 4 (9,5 %) осіб померло внаслідок інших причин. Місцеворегіонарні метастази було зафіксовано у 10 (23,8 %) пацієнтів, у 9 (21,5 %) осіб з'явилися віддалені метастази в легені, у 7 (16,7 %) – в нирки, ще по 4 (по 9,5 %) – в кістки, лімфатичні вузли шії, печінку та головний мозок. Рецидив захворювання зареєстровано в усіх пацієнтів з N2. Окремо для цієї групи пацієнтів були досліджені особливості метастазування.

Однофакторний регресійний аналіз Кокса показав, що стать, категорія Т, категорія N, гістологічна диференціація та статус паління були суттєво пов'язані із рецидивом захворювання. Багатофакторний регресійний аналіз Кокса визначив категорію Т, гістологічну диференціацію та статус паління як незалежні предиктори рецидиву.

Важливою частиною роботи було вивчення впливу маркерів запалення на рецидив недрібноклітинного раку легень. Для проведення дослідження ми відібрали найбільш поширені маркери запалення, які можна розрахувати на

підставі даних клінічного аналізу крові: індекс системної запальної відповіді (SIRI), системний запальний індекс (SII), нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR), тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення (PLR), лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення (LMR), моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (MLR). Вище перераховані індекси були пораховані для 104 пацієнтів у двох часових точках: 1) на етапі безпосередньо перед початком ад'ювантної хіміо- або хіміопроменевої терапії та 2) через місяць після завершення курсу лікування.

З метою визначення показників з максимальною чутливістю та встановлення точок відсічення нами було проведено ROC-аналіз. В результаті, було встановлено, що маркери запалення на етапі перед початком хіміотерапії/хіміопроменевої терапії були більш чутливими та могли використовуватися як діагностичні тести. Для подальшого дослідження були відібрані маркери, що мали достатню чутливість (площа під кривими складала більше 0,5). Таким критеріям відповідали індекси PLR1, SII1, LMR1 і LMR2.

За результатами однофакторного регресійного аналізу Кокса LMR1 та SII1 були значно пов'язані з поверненням хвороби. Подальший багатофакторний регресійний аналіз Кокса виконувався лише для показників, що показали однозначний зв'язок із рецидивом захворювання ($P < 0,05$). За підсумками даного аналізу, SII1 визнаний єдиним незалежним предиктором рецидиву раку легень.

Після встановлення незалежних предикторів повернення хвороби ми використали статистичний метод, заснований на обробці таблиць дожиття, для оцінки функції ризику рецидиву раку легень та визначення часових точок, коли ймовірність настання події є найбільшою. За результатами проведеного дослідження, найвищі ризики повернення хвороби через 6, 18 та 30 місяців після радикального хірургічного втручання. У осіб, що не палили протягом життя зафіксовано пік рецидивів через 42 місяці після операції. На підставі отриманих даних рекомендовано виконувати КТ кожні 6 місяців протягом 5 років періоду спостереження, а потім – щорічно.

Під час виконання дисертаційного дослідження були проаналізовані рівні захворюваності та смертності від раку легень серед жителів Сумської області за період з 2014 по 2021 роки. Отримані результати було порівняно із загальноукраїнськими та світовими даними. Було встановлено, що захворюваність серед жителів Сумської області на 7 % вища, ніж в середньому по Україні. Подібна динаміка спостерігається у жінок. Варто відзначити, що чіткої тенденції щодо підвищення чи зниження захворюваності за досліджуваний період не спостерігалось, оскільки варіація показника склала менше 10 %. Проте, у зв'язку з пандемією COVID 19 у 2020 році спостерігався значний спад, а у 2021 році стрімкий підйом захворюваності та смертності від раку легень.

Використовуючи дані канцер-реєстру Сумського обласного клінічного онкологічного центру, встановлено поширеність раку легень в різних районах Сумської області. Найвища захворюваність за досліджуваний період зареєстрована у Буринському районі, найнижча – у Серединно – Будському, Тростянецькому, Шостинському районах Сумщини. Захворюваність в Україні та Сумській області порівняли з показниками країн Східної Європи.

У межах епідеміологічного дослідження були дослідженні статеві-вікові характеристики пацієнтів, хворих на рак легень. Встановлено, що захворюваність на рак легень серед жіночого населення поступово збільшується після 50 років і досягає свого піку у віковому періоді 70 – 84 роки, після чого стрімко знижується майже вдвічі. Серед чоловіків приріст починається після 40 років і досягає свого піку у віковій категорії 65 – 74 роки. Найвищі показники смертності характерні для чоловіків 70 – 74 та жінок 80 – 84 років.

На підставі результатів, отриманих під час роботи над дисертаційним дослідженням, була розроблена анкета для медичних працівників, яка дозволяє оцінити ступінь ризику рецидиву захворювання у пацієнтів з ІВ-ІІІА стадіями онкологічного процесу на етапі перед проведенням ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії. Крім того, визначений оптимальний режим

проведення КТ під час періоду спостереження. Для проведення дослідження та визначення предикторів рецидиву раку легень використовувалися загальнодоступні клініко-лабораторні показники. Не зважаючи на велику кількість публікацій щодо прогнозування рецидиву раку легень, основна маса досліджень проводилася на азійській популяції. Серед українців подібне дослідження проводилось вперше.

Отримані дані мають соціально-економічне значення, оскільки дозволяють виявити пацієнтів високого ризику на етапі після радикального лікування, але до початку медикаментозної спеціалізованої терапії. На цьому етапі можлива персоніфікація діагностичного процесу (подальше молекулярно-генетичне дослідження), лікувального процесу (збільшення кількості курсів хіміотерапії, обрання більш агресивної схеми хіміотерапії, вибір таргетної чи імунотерапії), а також більш ретельне спостереження за пацієнтом (виконання КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та головного мозку з контрастуванням, ретельний огляд у онколога та сімейного лікаря, тощо). Перераховані заходи дозволять мінімізувати витрати на лікування, пов'язані з рецидивом раку легень та непрацездатністю пацієнта.

Дисертаційне дослідження може бути використане як навчально-методична література під час підготовки спеціалістів у галузі онкології, торакальної онкохірургії та патологічної анатомії.

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легень, предиктори, рецидив, маркери запалення, паління, біологічні маркери.*

ANNOTATION

Smorodska O. M. Predictors of recurrence of non-small cells lung cancer. – Qualification of scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (Ph.D.) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – Sumy State University, Sumy, Ukraine, 2023.

Lung cancer is the leading cause of death from malignant neoplasms in both men and women. According to GLOBOCAN data, 2.2 million new cases of the disease and 1.8 million deaths from this pathology were registered worldwide in 2020.

Surgery is the primary method of treatment for non-small cell lung cancer. In addition, according to NCCN (National Cancer Network) standards, adjuvant chemotherapy is recommended for patients with stage IB-III A lung cancer. There is no need to prescribe cytotoxic therapy every time for persons with IB stage. It should be done only in the presence of such risk factors as tumor size greater than 4 cm, vascular invasion, low degree of tumor differentiation, marginal resection, unknown regional lymph node status, and visceral pleural involvement. Chemoradiotherapy is mandatory for patients with N2.

Despite the complexity of performed measures (radical surgery and adjuvant chemotherapy), approximately 30% of radically treated patients have lung cancer recurrence within the first five years. The average duration of the recurrence-free period is 15.7 months. That is why establishing predictors of disease recurrence is an urgent problem. The early awareness of the doctor about the existing risk factors will allow for choosing the path of personalized treatment in time. It will increase both the recurrence-free and the overall survival of patients.

According to the literature, several ways exist to identify risk factors associated with recurrence after surgery. First, essential patient characteristics are considered, such as male or female gender, patient age, functional status, presence of harmful habits (smoking), and even social status (married or single).

Secondly, the biological properties of the tumor itself are of great importance. Studies show that low histological differentiation and lymphovascular and pleural invasion are unfavorable prognostic factors. The risk of recurrence may be related to the histological nature of the tumor.

Thirdly, many scientific works are devoted to the role of the stage of the tumor process, categories T and N, and the size of the primary tumor for predicting the recurrence of malignant disease. In addition, the relationship between the volume of surgical intervention and the recurrence of the disease is investigated.

Molecular biological research of tumor tissue samples is considered a promising field of work. Lung cancer is a highly aggressive disease with different histological subtypes with distinct clinicopathological and molecular features. Therefore, the establishment of biological markers can be effective for predicting disease recurrence. Currently, immunohistochemistry is widely used to determine the prognosis of patients with breast cancer, lymphoma, and many other types of tumors.

In addition, scientists have turned their attention to the role of laboratory indicators for predicting the recurrence of a malignant neoplasm. In recent years, the relationship between inflammatory markers and the recurrence of pancreatic cancer, colorectal cancer, ovarian tumors, and other malignant neoplasms has been actively investigated. A large number of works are devoted to the determination of inflammation indices in patients with different stages of lung cancer.

The dissertation is devoted to studying predictors of recurrence of non-small cell lung cancer in radically operated patients with stages IB – IIIA who received courses of adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. The following methods were used to analyze and process the research results: clinical data (patient age, sex, smoking status, categories T, N, disease stage, ECOG status, type of surgical intervention); laboratory results (blood count tests); histological (histological variant and histopathological grading of the tumor, lymphovascular invasion); immunohistochemical (expression level of PD-L, Ki67, p53, EGFR and ALK

markers); statistical (ROC analysis, univariate and multivariate Cox regression analysis, Kaplan-Meier method).

The retrospective study was based on the medical histories and outpatient records of 104 patients who received radical surgical treatment and adjuvant chemotherapy for stage IB-IIIa non-small cell lung cancer. Patients with N2 received chemoradiation therapy according to NCCN standards. The median follow-up was 40 months (range from 36 to 84 months). During this period, the disease relapsed in 42 (40.4%) patients, and 38 (90.5%) of them died. Another 4 (9.5%) people died due to other causes. Local and regional metastases were recorded in 10 (23.8%) patients. In 9 (21.5%) patients, distant metastases appeared in the lungs, in 7 (16.7%) - in the kidneys, and another 4 (9, 5%) – in the bones, lymph nodes of the neck, liver, and brain. Disease relapse was registered in all patients with N2. Peculiarities of metastasis were studied separately for this group of patients.

Univariate Cox regression analysis showed that gender, T category, N category, histological differentiation, and smoking status were significantly associated with disease recurrence. Multivariate Cox regression analysis identified T category, histological differentiation, and smoking status as independent predictors of recurrence.

An essential part of the work was the study of the influence of inflammatory markers on the recurrence of non-small cell lung cancer. To conduct the study, we selected the most common markers of inflammation that can be calculated based on clinical blood analysis data: the systemic inflammatory response index (SIRI), systemic inflammatory index (SII), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR). The indices listed above were calculated for 104 patients at two time points: 1) at the stage immediately before the start of adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy and 2) one month after the end of the course of treatment.

We performed a ROC analysis to determine indicators with maximum sensitivity and establish cut-off points. As a result, it was found that inflammatory markers at the stage before starting chemotherapy/chemoradiotherapy were more

sensitive and could be used as diagnostic tests. Markers with sufficient sensitivity (the area under the curves was more than 0.5) were selected for further research. Indexes PLR1, SII1, LMR1, and LMR2 met these criteria.

According to univariate Cox regression analysis, LMR1 and SII1 were significantly associated with disease recurrence. Further multivariate Cox regression analysis was performed only for indicators significantly associated with disease recurrence ($P < 0.05$). According to the results of this analysis, SII1 is recognized as the only independent predictor of lung cancer recurrence.

After establishing independent predictors of disease recurrence, we used a statistical method based on life table processing to estimate the hazard function of lung cancer recurrence and to determine the time points at which the event is most likely to occur. According to the study results, the highest risks of disease return are 6, 18, and 30 months after radical surgical intervention. The peak of relapses was recorded 42 months after surgery in persons who had not smoked during their lifetime. Based on the obtained data, performing a CT scan every six months during the 5-year observation period is recommended, and then annually.

During the dissertation research, the levels of morbidity and mortality from lung cancer among residents of the Sumy region from 2014 to 2021 were analyzed. The obtained results were compared with all-Ukrainian and world data.

It was established that the incidence among residents of the Sumy region is 7% higher than the average for Ukraine. A similar dynamic is observed in women. It is worth noting that no clear trend of increase or decrease in morbidity was observed during the studied period since the variation of the indicator was less than 10%. However, due to the COVID-19 pandemic, there was a significant decline in 2020 and a sharp rise in lung cancer incidence and mortality in 2021.

Using data from the cancer registry of the Sumy Regional Clinical Oncology Center, the prevalence of lung cancer in various districts of the Sumy Region was determined. The highest morbidity during the studied period was registered in the Buryn district, and the lowest was in the Seredynno-Buda, Trostyanets, and Shostka

districts of the Sumy Region. The incidence in Ukraine and Sumy region was compared with the indicators of the countries of Eastern Europe.

As part of the epidemiological study, the sex-age characteristics of patients with lung cancer were studied. It has been established that the incidence of lung cancer among the female population gradually increases after age 50 and reaches its peak in the age period of 70-84 years, after which it rapidly decreases by almost half. Among men, growth begins after 40 years and peaks in the age category of 65-74 years. The highest mortality rates are characteristic of men aged 70-74 and women aged 80-84.

Based on the results obtained during the work on the dissertation research, a questionnaire was developed for medical professionals, which allows the assessment of the degree of risk of disease recurrence in patients with IB-III A stages of the disease at the stage before adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. In addition, the optimal CT scan mode during the observation period was determined. Public clinical and laboratory indicators were used to conduct the study and determine predictors of lung cancer recurrence. Despite many publications on the prediction of lung cancer recurrence, most studies have been conducted in Asian populations. Such a study among Ukrainians was conducted for the first time.

The obtained data are of socio-economic importance, as they allow identifying high-risk patients at the stage after radical treatment but before the start of specialized drug therapy. At this stage, it is possible to personalize the diagnostic process (further molecular genetic research), the treatment process (increasing the number of chemotherapy courses, choosing a more aggressive chemotherapy regimen, choosing targeted or immunotherapy), as well as more careful observation of the patient (performing PET-CT, expanding the list CT scan areas required for research, a thorough examination by an oncologist and a family doctor, etc.). The listed measures will minimize treatment costs associated with lung cancer recurrence and patient disability.

The dissertation research can be used as educational and methodological literature during the training of specialists in oncology, thoracic surgery, and pathological anatomy.

Key words: *non-small cell lung cancer, predictors, recurrence, markers of inflammation, smoking, biological markers.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638. *(Дисертантом проведено гістологічне та гістохімічне дослідження зразків пухлинної тканини, виконаний аналіз медичної документації та статистично обробка даних).*

2. Смородська О. М., Москаленко Ю. В., Винниченко І. О., Привалова А. О., Костюченко В. В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021;2(18):116-123. doi:10.21802/artm.2021.2.18.116. *(Дисертантом проведена робота з базою даних національного канцер-реєстру України та сервісом Global cancer statistics).*

3. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *EUMJ*. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388) *(Дисертантом проведена робота з первинною медичною документацією пацієнтів та здійснений аналіз статистичних даних).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research:

monograph/ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> (*Дисертантом здійснений літературний пошук та виконано аналіз даних*).

5. Smorodska, O.M., Moskalenko, Yu.V., Vynnychenko, I.O., Vynnychenko, O.I., Kostuchenko, V.V. 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: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379> (*Дисертантом здійснений пошук та аналіз даних*).

6. Moskalenko, Y. V., Vynnychenko, I. O., Smorodska, O. M., Vynnychenko, O. I., Moskalenko, R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi: <https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019> (*Дисертантом здійснений пошук та аналіз даних*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

7. Smorodska O., Moskalenko Yu, Vynnychenko I., Moskalenko R. Epidemiological features of lung cancer in Sumy region. *Biomedical perspectives; International Medical Conference; October 16-18, 2019; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2019. p. 137* (*Дисертантом здійснений аналіз статистичних даних*)

8. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Шевченко А.С. Поширеність тютюнопаління серед хворих на ранній та місцево-поширений рак легень (I-III стадії). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 17–18. (*Дисертантом проведені опитування пацієнтів та виконаний статистичний аналіз результатів дослідження*).

9. Smorodska O., Moskalenko Yu, Kuzmenko V. Prognostic factors for surgically resected NSCLC. *Biomedical perspectives III; International Medical Conference; October 26-28, 2021; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2021. p. 105* (*Дисертантом здійснений аналіз статистичних даних*)

10. Смородська О., Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. Молодіжна наука заради миру та розвитку; Міжнародна науково-практична конференція; 9–11 листопада 2022 року; Чернівці (Україна); Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича; 2022. с. 62-64 (*Дисертантом здійснений аналіз статистичних даних*)

11. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Predictors of lung cancer recurrence in surgically treated patients. Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 129-131. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv>. (*Дисертантом здійснений аналіз статистичних даних*)

12. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Sex – age characteristics of morbidity and mortality in patients with non-small cell lung cancer in Ukraine. Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference. Lisbon, Portugal. 20–22 February 2023. Pp. 154-156. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/science-trends-and-modern-methods-of-solving-problems/> (*Дисертантом здійснений аналіз статистичних даних*)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	27
1.1. Епідеміологія раку легень.....	27
1.2. Біомаркери раку легень.....	29
1.3. Індeksi запалення як предиктори раку різних локалізацій.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1. Характеристики обстежених хворих.....	48
2.2. Методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ РАКУ ЛЕГЕНЬ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	60
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ.....	71
РОЗДІЛ 5 МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ЯК ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ.....	86
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	94
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
ПРИМІТКИ.....	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	118
ДОДАТКИ.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- УЗД – ультразвукове дослідження.
- ПЕТ – КТ – позитронно – емісійна томографія.
- НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень.
- МРТ – магнітно – резонансна томографія.
- КТ – комп’ютерна томографія.
- ІТК – інгібітори тирозин кінази.
- ІГХ – імуногістохімія.
- ALK – кіназа анапластичної лімфоми.
- ASCO – Американське товариство клінічної онкології.
- AUC – площа під кривою.
- B – RAF – B-RAF протоонкоген, серин/треонін кіназа.
- CD – кластер диференціації.
- CTLA – цитотоксичний Т-лімфоцитарний асоційований білок.
- ECOG – східна об’єднана онкологічна група.
- EGFR – рецептор епідермального фактору росту.
- ESMO – Європейське товариство медичної онкології.
- FDA – управління з продовольства та медикаментів.
- FISH – флуоресцентна гібридизація in situ.
- GLOBOCAN – Всесвітня онкологічна статистика.
- GM – CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор.
- H&E – гематоксилін – еозин.
- KRAS – вірус саркоми шурів Kirsten.
- LMR – співвідношення лімфоцитів і моноцитів.
- M – віддалені метастази.
- MLR – співвідношення моноцитів і лімфоцитів.
- N – лімфатичні вузли.
- NCCN – національна розширена онкологічна мережа.

NK – природні кілери.

NLR – співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів.

PD – L – рецептор ліганду програмованої загибелі клітини.

PD – рецептор програмованої загибелі.

PLR – співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів.

ROS – протоонкогенна тирозин-протеїнкіназа.

RT – PCR – полімеразно- ланцюгова реакція зворотної транскрипції.

SII – системний запальний індекс.

SIRI – індекс системної запальної відповіді.

T – розмір пухлини.

TILs – лімфоцити, що інфільтрують пухлину.

TPS – оцінка пропорційності пухлини.

VEGFR – рецептор фактора росту ендотелію судин.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Рак легень є основною причиною смерті від злоякісних новоутворень як у чоловіків, так і у жінок. Згідно з даними GLOBOCAN у 2020 році у світі було зареєстровано 2,2 мільйона нових випадків захворювання та 1,8 мільйона випадків смертей від цієї патології [1].

Хірургічне втручання є основним методом лікування недрібноклітинного раку легень. Крім того, відповідно до стандартів NCCN (Національної загальної онкологічної мережі) для пацієнтів з раком легень ІВ-ІІІА стадії рекомендована ад'ювантна хіміотерапія. Для осіб з ІВ стадією щоразу призначати цитотоксичну терапію необхідності немає. Це потрібно робити лише при наявності таких факторів ризику, як розмір пухлини більше 4 см, судинна інвазія, низький ступінь диференціації пухлини, крайова резекція, невідомий статус регіонарних лімфатичних вузлів і ураження вісцеральної плеври. Пацієнтам з N2 обов'язковим є проведення хіміопроменевої терапії [2].

Не зважаючи на увесь комплекс проведених заходів (радикального хірургічного втручання та ад'ювантної хіміотерапії), приблизно у 30% радикально пролікованих пацієнтів рак легень рецидивує протягом перших п'яти років. Середня тривалість безрецидивного періоду складає 15,7 місяців [3]. Саме тому актуальною проблемою є встановлення предикторів рецидиву захворювання. Завчасна поінформованість лікаря про існуючі фактори ризику дозволить вчасно обрати шлях персоніфікованого лікування та збільшить як безрецидивну, так і загальну виживаність пацієнтів.

Згідно літературних даних, існує кілька напрямків визначення факторів ризику, пов'язаних з рецидивом після операції. По-перше, враховуються базові характеристики пацієнтів, такі як приналежність до чоловічої чи жіночої статі, вік хворих, функціональний статус, наявність шкідливих звичок (паління) та навіть соціальний статус (одружений/заміжня чи самотній) [4, 5, 6].

По-друге, велике значення мають біологічні властивості самої пухлини. Дослідження свідчать, що низький ступінь гістологічного диференціювання, лімфоваскулярна та плевральна інвазія є несприятливими прогностичними факторами. Ризик рецидиву може бути пов'язаний з гістологічною приналежністю пухлини [7, 8].

По-третє, багато наукових робіт присвячені ролі стадії пухлинного процесу, категорії T та N, розмірів первинної пухлини для прогнозування рецидиву злоякісного захворювання. Крім того, досліджується зв'язок між об'ємом оперативного втручання та поверненням хвороби [9, 10].

Перспективним напрямком роботи вважається молекулярно-біологічне дослідження зразків пухлинної тканини. Рак легень є дуже агресивним захворюванням, яке включає різні гістологічні підтипи з чіткими клініко-патологічними та молекулярними особливостями. Тому встановлення біологічних маркерів може бути ефективним для прогнозування рецидиву захворювання. Для імуногістохімічного дослідження злоякісних пухлин легень часто використовують такі маркери, як EGFR, ALK, ROS1, B-RAF, PD-L, Ki67, p53 [11, 12]. Наразі імуногістохімія широко використовується для визначення прогнозу у хворих на рак молочної залози [13], лімфоми [14] та багатьох інших типів пухлин.

Крім того, вчені звернули свою увагу на роль лабораторних показників для прогнозування рецидиву злоякісного новоутворення. Зокрема, останні роки активно проводилося дослідження зв'язку між маркерами запалення та рецидивом раку підшлункової залози [15], колоректального раку [16], пухлин яєчників [17] та інших злоякісних новоутворень [18].

Дисертаційна робота присвячена вивченню предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень у прооперованих пацієнтів зі стадіями ІВ – ІІІА, що отримали курси ад'ювантної хіміо- або хіміопроменевої терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту

Сумського державного університету та у рамках науково-технічної роботи, яка фінансується за рахунок зовнішнього інструменту допомоги Європейського Союзу для виконання зобов'язань України у Рамковій програмі Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій “Горизонт 2020”, затверджене постановою Кабінету Міністрів України від 20 листопада 2019 р. № 971 (із змінами) «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень».

Тема дисертації була затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 4 від 14.11.2019) та уточнена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 8 від 09.02.2023).

Мета дослідження. Встановити предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень у пацієнтів з ІВ-ІІІА стадіями онкологічного процесу.

Завдання дослідження:

1. Дослідити поширеність раку легень та встановити статеву – вікові характеристики пацієнтів в Сумській області за період з 2014 по 2021 роки, а також порівняти результати із загальноукраїнськими та світовими даними.

2. Дослідити зв'язок клініко-патологічних показників з настанням рецидиву недрібноклітинного раку легень та визначити часові точки найвищого ризику рецидиву захворювання. Розробити анкету для визначення ступеня ризику рецидиву захворювання.

3. Вивчити частоту метастазування недрібноклітинного раку легень в різні органи та системи.

4. Визначити роль біологічних маркерів у прогнозуванні рецидиву раку легень.

5. Вивчити зв'язок маркерів запалення з рецидивом недрібноклітинного раку легень.

Об'єктом дослідження є недрібноклітинний рак легень.

Предметом дослідження є клінічні, клініко-морфологічні, імуногістохімічні, лабораторні ознаки рецидиву недрібноклітинного раку легень.

Методи дослідження:

1. Клінічні дані (вік пацієнта, стать, статус паління, категорії T, N, M, стадія захворювання, статус ECOG, тип хірургічного втручання)
2. Лабораторні методи
3. Гістологічний метод для визначення гістологічного варіанту, гістопатологічної градації пухлини, лімфоваскулярної інвазії.
4. Імуногістохімічний метод (визначення рівня експресії маркерів PD-L, Ki67, p53, EGFR та ALK)
5. Статистичні методи (ROC-аналіз, однофакторний та багатфакторний регресійний аналіз Кокса, метод Каплана-Майєра, метод таблиць дожиття).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що на безрецидивну виживаність здатні впливати різноманітні фактори, сукупність яких і визначає прогноз перебігу захворювання і можливість розвитку рецидиву.

Показано, що незалежними предикторами раку легень є категорія T, ступінь диференціації пухлини, статус паління та системний запальний індекс (SII) перед початком хіміо – або хіміопреоменевої терапії.

Визначено, що на рецидив хвороби також можуть впливати стать, категорія N, лімфоцитарно – моноцитарне співвідношення (LMR) перед початком хіміо – або хіміопроменевої терапії.

Встановлено, що рецидив хвороби частіше виникає в часові проміжки 6, 18, 30 місяців після проведеного радикального лікування, тому для пацієнтів високого ризику розвитку рецидиву в цей проміжок часу рекомендується поглиблене обстеження.

Визначено, що місцеворегіонарне метастазування (23,8%), метастазування в легені (21,5%), нирки (16,7%) є найчастішим. Метастазами

також можуть бути уражені кістки, лімфатичні вузли шиї, печінка, головний мозок (по 9,5 %).

Оскільки предиктори та часові проміжки повернення хвороби визначалися саме для населення України, це є особливо важливим, оскільки в різних регіонах світу фактори ризику можуть значно відрізнятися. Отримані дані дозволять на ранніх етапах лікування виявляти пацієнтів високого ризику рецидиву, які в подальшому будуть спостерігатись за розширеним алгоритмом діагностики з урахуванням часових точок найбільш вірогідної появи рецидиву.

Сукупність отриманих даних дістала подальший розвиток, на підставі отриманих даних нами був розроблений алгоритм ведення пацієнтів групи високого ризику рецидиву. З метою його реалізації ми розробили анкету для лікарів онкологів, торакальних хірургів та сімейних лікарів.

Практичне значення одержаних результатів.

Встановлено перелік предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень у радикально прооперованих пацієнтів ІВ – ІІІА стадії, що дозволить виявляти пацієнтів групи ризику. Встановлення групи ризику дозволить вчасно виявити рецидив та почати лікування.

Практична значущість отриманих результатів також полягає в тому, що завчасна інформованість лікаря про наявність факторів ризику рецидиву у пацієнта дозволить персоніфікувати та радикалізувати лікування ще на етапі встановлення діагнозу, а отже дозволить збільшити безрецидивну та загальну виживаність. На цьому етапі можлива персоніфікація діагностичного процесу (подальше молекулярно-генетичне дослідження), лікувального процесу (збільшення кількості курсів хіміотерапії, обрання більш агресивної схеми хіміотерапії, вибір таргетної чи імунотерапії), а також більш ретельне спостереження за пацієнтом (виконання ПЕТ-КТ, розширення переліку обов'язкових для дослідження зон КТ, ретельний огляд у онколога та сімейного лікаря, тощо).

Своєчасне виявлення предикторів та можливий розвиток рецидиву дозволить мінімізувати витрати на лікування, пов'язані з рецидивом раку легень та непрацездатністю пацієнта.

Результати роботи можуть бути використані у практичній діяльності клінічних онкологів та торакальних онкохірургів для прогнозування рецидиву у радикально пролікованих пацієнтів ІВ – ІІІА стадії. Для проведення дослідження та визначення предикторів рецидиву раку легень серед маркерів запалення достатньо використовувати загальнодоступні результати розширеного клінічного аналізу крові.

Дисертаційне дослідження може бути використане як навчально-методична література під час підготовки спеціалістів у галузі онкології, торакальної онкохірургії та патологічної анатомії.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах онкології, променевої діагностики і терапії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, онкології та радіології Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру, медичному центрі хірургічного профілю «Надія», багатопрофільному медичному центрі «Медея».

Особистий внесок дисертанта. Здобувачка самостійно розробила дизайн дослідження, сформулювала мету та завдання, працювала з медичною документацією. Безпосередньо приймала участь у проведенні імуногістохімічного дослідження та оцінювала результати. У процесі роботи над дисертацією автор самостійно працювала з базою даних національного канцер-реєстру України та із сервісом Global cancer statistics. Здобувачка активно проводила пошук та аналіз наукових статей, а також виконувала статистичну обробку отриманих результатів та їх інтерпретацію.

Смородською О. М. написані усі розділи дисертації та сформульовані висновки. Імуногістохімічне дослідження зразків пухлинної тканини виконано на кафедрі патологічної анатомії Сумського державного університету за керівництвом Р. А. Москаленка.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: Міжнародній медичній конференції *Biomedical perspectives* (м. Суми, Україна, 16-18 жовтня 2019 року), XIV-му з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, Україна, 30 вересня–02 жовтня 2021 року), Міжнародній медичній конференції *Biomedical perspectives III* (м. Суми, Україна, 26-28 жовтня 2021 року), Міжнародній науково-практичній конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку» Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича (м. Чернівці, Україна, 9–11 листопада 2022 року), XI Міжнародній науковій та практичній конференції «*Modern research in world science*» (м. Львів, Україна, 29 – 31 січня 2023 року), VII Міжнародній науково-практичній конференції «*Science, trends and modern methods of solving problems*» (м. Лісабон, Португалія, 20 – 22 лютого 2023 року). Дисертаційну роботу заслухано на кафедральному семінарі Науково–навчального Медичного інституту Сумського державного університету 03 березня 2023 року (протокол № 11).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць: 5 статей, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному журналі, що індексуються наукометричною базою Scopus (Q3) та 1 – у науковому журналі, що індексується наукометричною базою WoS, 1 – монографія у закордонному виданні, 6 – матеріали і тези конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з класичних розділів: анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (3 розділи), аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, приміток, списку використаних джерел, а також додатків. Робота викладена

на 154 сторінці, містить 25 рисунків, 10 таблиць та список використаних джерел із 209 джерел (206 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія раку легень

Раніше рак легень вважався рідкісною хворобою, проте з часом перетворився на епідемію двох останніх століть. Bergkranheit або «гірську хворобу» вперше було описано серед шахтарів, які працювали уздовж кордону Німеччини та Чехії на початку XV століття [19]. У XIX столітті траплялись лише спорадичні випадки і це захворювання вважалось хворобою малих груп. Ситуація почала змінюватись в першій половині XX століття з початком масового промислового виробництва [20-22]. У 1950 році Richard Doll та Austin Hill опублікували статтю, в якій надали чіткі докази, що паління може призводити до виникнення раку легень. Нарешті, у 60-х роках минулого століття Royal College of Physicians and Surgeon General in the United States підтвердили причинно – наслідковий зв'язок між палінням та розвитком раку легень [19].

На сьогодні рак легень займає одну з перших позицій серед онкологічних захворювань і складає 11% від загальної кількості злоякісних пухлин [19, 23], тоді як смертність є найвищою і становить 18,4% [19, 23, 24]. Варто також відзначити, що 5-річна виживаність у хворих на рак легень не перевищує 20% і є однією з найнижчих серед онкологічних нозологій. Так, в 2019 році в світі було виявлено 2,19 млн нових випадків [25]. З 1930-х років захворюваність та смертність від раку легень постійно зростають [19]. Загалом, захворюваність на РЛ серед чоловіків вища, ніж серед жінок, проте сьогодні спостерігається тенденція, коли захворюваність серед чоловіків знижується, а серед жінок – зростає [19, 26].

В останнє десятиліття спостерігається зміна парадигми серед хворих на рак легень. Так, захворюваність та смертність знижуються серед чоловіків у багатьох країнах, що пов'язують зі зниженням поширеності паління. Серед

жінок навпаки спостерігається зворотня тенденція – протягом останніх 20 років захворюваність та смертність зростає та виходить на першу сходинку серед причин смертності від злоякісних новоутворень [19-24, 26-29]. Проте, частота захворюваності на РЛ серед жінок, що не палять, вища [26]. За період з 2003–2014 роки захворюваність у жінок зросла з 14,3 до 22,2% [19]. Вчені прогнозують, що до 2040 року захворюваність на рак легень зросте на 45,5% [19]. Рак легень був однією з впливових епідемій ХХ століття, і, ймовірно, залишиться актуальною проблемою ХХІ століття.

Рак легень також має і певні вікові характеристики. За літературними даними, ця хвороба рідко спостерігається серед осіб до 40 років. Частота виявлення зростає пропорційно віку і продовжується до 75 років, після чого починає поступово знижуватися. [20, 24]. Найчастіше рак легень зустрічається серед вікових груп 55–74 роки (53%). У 37% пацієнтів хворобу діагностують у віці старше 75 років, і лише у 10% – до 55 років [19]. Проведені дослідження свідчать, що протягом періоду з 2003 по 2014 роки вік пацієнтів, яким було встановлено діагноз раку легень збільшився з 60-66 до 63-67 років [19]. Середній вік смерті складає 72 роки [23]. Більшість вчених сходяться на думці, що незважаючи на значний прогрес у скринінгу раку легень, важливою залишається первинна профілактика – контроль тютюнопаління, особливо в країнах, що розвиваються [20, 22, 23].

Гістологічні типи раку легень дещо варіюють. Основну частину складають хворі з недрібноклітинним типом раку легень – близько 80-85%. Серед типів НДКРЛ протягом останніх 25 років переважають аденокарциноми, як у чоловіків, так і у жінок [20]. У 2018 даний гістологічний варіант пухлин складав близько 85% серед всіх випадків [23, 27]. В останні десятиліття в більшості країн світу частота аденокарциноми залишається відносно постійною у чоловіків, проте збільшується у жінок [24, 27].

Серед факторів, що чинять вплив на появу раку легень, важливе місце займають пасивне куріння та інші забруднювачі повітря (радон, промислові

викиди в атмосферу). Харчові фактори та інфекційні агенти є додатковими потенційними факторами ризику [20-24, 26, 27].

Важливо відмітити, що рак легень все частіше зустрічається у осіб, які ніколи не палили [20]. За даними деяких дослідників, частота виявлення злоякісних пухлин серед осіб, що ніколи не палили складає від 10 до 40% [23, 24, 27]. За іншими даними вона сягає 25%. Дослідження, проведені у США показали, що частота раку легень серед жінок, які ніколи не палили складає 19%, тоді як серед чоловіків – 9% [23]. Було встановлено, що темношкірі більш схильні до розвитку захворювання серед некурців, проте причини цього феномена досі не встановлені [26].

Отже, рак легень залишається важливою медико-соціальною проблемою. Необхідна активна профілактична робота для попередження розвитку даного захворювання, розробка ефективних скринінгових програм, впровадження персоналізованого підходу до лікування пацієнтів та засобів профілактики рецидиву захворювання.

1.2. Біомаркери раку легень

Рецептор епідермального фактору росту (EGFR).

Рецептор епідермального фактору росту є однією з мутацій, яка найбільш часто визначається у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. EGFR є представником сімейства тирозин кіназних рецепторів. Мутацію було виявлено Stanley Cohen та Levi-Montalcini [30], але вперше було описано у 2004 році. Мутація має величезний вплив на проліферацію та виживання злоякісних клітин [31]. Зустрічається переважно у пацієнтів з аденокарциномами, тоді як серед пацієнтів з плоскоклітинними пухлинами вона виявляється вкрай рідко. Саме тому рутинне діагностичне дослідження для пацієнтів з плоскоклітинними пухлинами не виконується [32].

Існує велика кількість різновидів активуючої мутації EGFR, однак клінічне значення мають лише делеція 19 екзона та точкова мутація L858R у

21 екзоні. Наявність цих мутацій є предиктором гарного прогнозу у пацієнтів, які в якості лікування отримували таргетну терапію. Близько 80% пацієнтів мають задовільні результати лікування після застосування інгібіторів тирозин кінази. Безрецидивний період в середньому складає близько 13 місяців [33]. У декількох клінічних дослідженнях було помічено, що загальна виживаність пацієнтів після лікування таргетною терапією значно вища серед пацієнтів з делецією 19 екзона. Для мутації L858R такої закономірності не спостерігалось [34, 35].

Причиною виникнення рецидиву захворювання та розвитку резистентності до лікування є поява специфічної мутації T790M, яка у 60% пацієнтів з'являється після 9 – 13 місяців терапії інгібіторами тирозин кінази першого покоління (ерлотинібом, гефітинібом та афатинібом) [36, 37]. У деяких пацієнтів спостерігається відсутність відповіді на специфічну таргетну терапію, що може бути пов'язано з наявністю додаткових мутацій, таких як KRAS, перебудов ALK або ROS1 генів.

Використання інгібіторів тирозин кінази в лікуванні онкологічних пацієнтів відкрило абсолютно нові горизонти для пацієнтів з активуючими мутаціями EGFR. Ще в середині XX століття вчені визначили, що рак легень чутливий до хіміотерапевтичного лікування, але медіана виживаності пацієнтів залишається невеликою. Після того, як FDA схвалила до використання інгібітори тирозин кінази першого покоління (ерлотиніб, гефітиніб та афатиніб), вони були рекомендовані до використання в якості першої лінії терапії у пацієнтів з активуючими мутаціями EGFR [38].

Найпоширенішим методом лабораторної діагностики раку легень є імуногістохімічне дослідження. До основних недоліків даного методу відносять відмінності в отриманих результатах, за умови виконаних в різних лабораторіях, що пов'язують з особливостях трактування результатів. Цікавим є той факт, що близько 70% пухлин мають високу експресію білка EGFR. На інтенсивність експресії можуть впливати різні фактори, зокрема великий вплив мають особливості обробки пухлинної тканини, метод отримання

антигену та тип клонів антитіл. Наприклад, під час фарбування гістологічних препаратів, що були виготовлені з фіксованих формаліном пухлинних блоків, інтенсивність експресії була вищою у зразках, фіксованих спиртом або розчином CytoLyt (Hologic). У випадку, коли предметні скельця сушилися на повітрі, фарбування було значно менш вираженим [39].

Для більш ефективної діагностики використовують специфічні клони антитіл. Після використання таких антитіл результати дослідження будуть відрізнятися від інших імуногістохімічних методик, включаючи загальний EGFR і фосфорильований EGFR. Специфічні клони антитіл розпізнають тривимірну структуру білка через специфічну мутацію, яка здатна перетворюватися на іншу комбінацію амінокислот. Її особливістю є нездатність зв'язуватися з білком EGFR дикого типу. Для діагностування точкової мутації L858R в екзоні 21 і делеції 15 bp в екзоні 19 були розроблені різні антитіла. Для EGFR L858R-мутантного антитіла чутливість та ефективність складають 95% і 100% відповідно. Мутант-специфічне антитіло EGFR екзону 19 показало меншу ефективність у виявленні делецій екзону 19. Лише делеції 15 bp діагностувалися успішно.

Згідно даних керівництва CAP/IASLC/AMP для лабораторної діагностики раку легень рекомендується використовувати специфічні до мутації EGFR антитіла лише після ретельної перевірки щодо дійсного молекулярного аналізу в умовах обмеженої кількості матеріалу. Вже в оновлених рекомендаціях за 2017 рік не рекомендується широке застосування імуногістохімії для відбору пацієнтів для проведення терапії інгібіторами тирозин кінази [40].

Кіназа анапластичної лімфоми (ALK). Кіназа анапластичної лімфоми (ALK) є членом сімейства рецепторів тирозинкінази надсімейства рецепторів інсуліну. Вперше факт перебудови гена ALK було виявлено в анапластичній великоклітинній лімфомі. Ген ALK розміщений на короткому плечі другої хромосоми. Ця перебудова кодує химерний білок, що має конститутивну кіназну активність, що стимулює клітину до росту та ділення. Крім того,

приблизно у 4 – 7% пацієнтів з недрібноклітинним раком легень можуть спостерігатись злиття EML4 – ALK [41]. У дуже рідкісних випадках зустрічається поєднання мутацій EGFR, KRAS і молекулярних змін ALK.

Наявність перебудови ALK дозволяє виділити окрему групу пацієнтів, які у 57 – 74% випадках реагують на терапію інгібіторами ALK. Класичним представником цієї групи препаратів є кризотиніб. Було помічено, що особи, які отримують кризотиніб, мають значно більшу медіану виживаності порівняно з пацієнтами, які проходили курси хіміотерапії [42]. З огляду на результати отримані на базі даних клінічних досліджень, тестування на перебудову ALK у пацієнтів із поширеною аденокарциномою легень рекомендовано в клінічних рекомендаціях NCCN та ASCO. Не зважаючи на успіхи в лікуванні, з часом у частини пацієнтів розвивається резистентність до кризотинібу, що пов'язано із появою вторинних мутацій в кіназному домені EML4 – ALK, таких як L1196M, C1156Y і F1174L [43]. У 2017 році FDA схвалило алектиніб у якості інгібітора ALK другого покоління, ефективність якого у порівнянні з кризотинібом вважається у 2 рази вищою.

Для встановлення факту наявності перебудови ALK використовують методики FISH (флуоресцентної гібридизації *in situ*), імуногістохімії, полімеразної ланцюгової реакції та секвенування нового покоління. Національна онкологічна мережа США (NCCN, версія 3, 2019 р.) рекомендує визначати статус ALK методами FISH та імуногістохімії з використанням специфічних антитіл (клонів 5A4 та D5F3). Ці антитіла мають високу чутливість, специфічність та у 83-100% випадків дозволяють підтвердити наявність перебудови ALK у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Згідно рекомендацій NCCN, імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл D5F3 не потребує підтвердження методом FISH.

Упередженість до використання імуногістохімії пов'язана з тим, що метод FISH тривалий час залишався основним методом діагностики перебудови ALK, який мав практично 100% чутливість і специфічність. Антитіло клону для визначення ALK при анапластичній великоклітинні

лімфомі мало чутливість всього близько 70%. З появою нових клонів антитіл, зокрема 5A4 (Novocastra) та D5F3 (Ventana), діагностика вийшла на новий рівень. Проте варто відзначити, що в деяких великих дослідженнях було виявлено, що імуногістохімічний (ІГХ) аналіз не завжди має 100% специфічність і тому може давати хибнопозитивні або хибнонегативні результати. Не зважаючи на ефективність обох методів, не всі вчені погоджуються із твердженням про рівнозначність методів FISH та імуногістохімії, адже в деяких випадках вони повинні бути взаємодоповнюючими та не використовуватися поодиноці [44]. Таким чином, імуногістохімічний метод дослідження можна використовувати в якості скринінгового методу обстеження пацієнта з подальшою верифікацією методом FISH або без його застосування.

Протоонкогенна тирозин-протеїнкіназа (ROS1)

ROS протоонкоген 1, рецептор тирозинкінази (ROS1) розташований на довгому плечі хромосоми 6 у положенні 22. Цей білок відіграє велику роль в ембріогенезі, впливаючи на диференціацію епітеліальних клітин. Перебудови спочатку були описані при гліобластомі, раку шлунку та яєчників. У пацієнтів з раком легень перебудова була описана у 2007 році. Серед пацієнтів з недрібноклітинним раком легень перебудова зустрічається у 1–2% випадків. Найчастіше перебудову фіксують у жінок молодого віку з аденокарциномою легень, які ніколи не палили або палили короткий період часу протягом життя [45]. Для пацієнтів з виявленою перебудовою ROS1 не притаманна наявність поєднаних мутацій, наприклад, EGFR, KRAS, ALK.

За рекомендаціями ESMO тестування на перебудову ROS1 потрібно проводити усім пацієнтам з аденокарциномою легень та негативним статусом EGFR, ALK і KRAS [46]. З цією метою можуть бути використані методи FISH, RT-PCR, імуногістохімію та секвенування наступного покоління [47]. Втім, єдиним методом для підтвердження наявності у пацієнта перебудови ROS1 залишається FISH, який FDA схвалила до використання. З огляду на те, що перебудова ROS1 зустрічається вкрай рідко, з метою скринінгу пацієнтів для

призначення таргетної терапії, можна використовувати імуногістохімічне дослідження. З цією метою були розроблені клони специфічних антитіл (наприклад, D4D6), що мають у порівнянні з методом FISH специфічність близько 97% та чутливість майже 100% [48].

B-RAF протоонкоген, серин/треонін кіназа (BRAF)

Протоонкоген B-RAF, онкоген серин/треонінкінази (BRAF) розташований на довгому плечі хромосоми 7 у положенні 34. Він здатний активувати сигнальний шлях RAS/RAF/MEK/ERK, кодуючи серин-треонінкіназу. Процеси проліферації, росту та виживання клітин відбувається за рахунок фосфорилування MEK під час активації онкогенними мутаціями BRAF. Цей тип мутації зустрічається у пацієнтів з колоректальним раком, папалірним раком щитоподібної залози, яєчників. Але найбільш часто її діагностують при злоякісній меланомі - приблизно у 50% пацієнтів [49].

У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень BRAF мутація зустрічається рідко (лише у 1-3% пацієнтів) [50]. Як і у випадку з ROS1 перебудовою, не зустрічаються комбінації BRAF з іншими драйверними мутаціями, такими як ALK, KRAS чи EGFR. У пацієнтів з меланомою у 90% випадків зустрічається різновид BRAF мутації, що має назву V600E (заміна глутаміну на валін в 600-му кодоні). Серед осіб, у яких було діагностовано аденокарциному легень лише 50% мають цей різновид мутації. В інших випадках можуть виявлятися мутації G469A (~35%) і D594G (~10%). Мутацію виявляють серед пацієнтів, які є теперішніми або колишніми курцями, на відміну від мутацій гену EGFR або перебудови ALK, які характерні для не курців [51].

Доведеним є той факт, що пацієнти з мутаціями BRAF V600E є дуже чутливими до терапії таргетними препаратами, такими як інгібітори BRAF та MEK. Медіана виживаності пацієнтів, які отримали лише цитотоксичну терапію на основі платини залишається низькою і прогноз для них є значно гіршим. FDA схвалила до використання такі інгібітори BRAF, як вемурафеніб і дабрафеніб, найбільш чутливою до яких є кіназа V600E. Золотим стандартом

лікування вважається комбінація інгібіторів BRAF і MEK, які мають потенціуючий вплив один на одного. В клінічних дослідженнях була підтверджена ефективність комбінації дабрафенібу з траметинібом [52].

Рецептор ліганду програмованої загибелі клітини (PD-L) та рецептор програмованої загибелі клітини (PD-1)

PD-1 – рецепторний білок клітинної мембрани з надродини імуноглобулінів, який приймає участь у диференціюванні імунних клітин. PD-1 відіграє важливе значення в зворотній регуляції імунної системи, знижуючи аутоімунну відповідь та підвищуючи толерантність імунної системи до власних тканин організму. Інгібіторний ефект PD-1 здійснюється за допомогою подвійного механізму стимуляції апоптозу (запрограмованої загибелі клітин) Т-кілерів у лімфатичних вузлах. При цьому апоптоз Т-супресорів – зменшується. Рецептор складається з двох лігандів: PD-L1 та PD-L2, які, в свою чергу, відносяться до родини білків В7. Під час дії ліпополісахариду і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (GM-CSF) збільшується експресія ліганду PD-L1 на макрофагах і дендритних клітинах. Т- і В-лімфоцити виробляють цей білок у відповідь на активацію Т- і В-клітинного специфічного рецептора. PD-L2 здебільшого експресується на APCs (білок, що кодується однойменним геном, розташованим у людини на короткому плечі 1-ї хромосоми). PD-L1 можуть міститися на Т-лімфоцитах, епітеліальних та ендотеліальних клітинах. Спорідненість цих лігандів становить 37 %. PD-L1 відіграє роль у пізній фазі імунної відповіді, наприклад при запальних процесах у тканині регулює функцію Т-клітин і попереджує розвиток аутоімунних відповідей [53, 54]. У пухлинній тканині PD-L1 регулюється TILs (tumor-infiltrating lymphocytes), які є лейкоцитами, що мігрували в пухлину. TILs складається з Т- та В-лімфоцитів, а також природних кілерів, макрофагів, нейтрофільних гранулоцитів, дендритних клітин, еозинофілів, базофілів тощо у різних пропорціях. Їх кількість залежить від типу і стадії пухлини. Виявлення PD-L1 рецепторів часто пов'язане з несприятливим прогнозом [55].

Тому важливим є індивідуальний підхід до кожного окремого випадку захворювання на рак легень. Варіанти лікування та тестування на біомаркери постійно доповнюються, удосконалюються. Групою вчених розроблено алгоритм, який можна використовувати при виборі першої лінії лікування, підтримуючої терапії, другої/третьої лінії лікування в залежності від рівня PD-L1 в пухлинній тканині та наявності EGFR, ALK та ROS1 мутацій.

З метою визначення ступеня експресії PD-L1 проводиться кількісне оцінювання частки специфічних пухлинних клітин TPS (tumor proportion score), відносно всіх пухлинних клітин у наявному гістологічному зрізі тканини. Під час оцінювання не враховують забарвлені здорові та некротизовані клітини. Залежно від рівня PD-L1 експресії пухлини розділяють на три групи: PD-L1 <1 % TPS; PD-L1 1–49 % TPS; PD-L1 > 50 % TPS.

Пацієнти які мають рівень експресії PD-L1-рецепторів більше 50 % TPS, як першу лінію терапії отримуються пембролізумаб, при експресії 1–49 % даний препарат рекомендують лише як другу лінію [56]. Це стосується як аденокарциноми, так і плоскоклітинної пухлини. Пембролізумаб – моноклональне антитіло, що застосовується під час імунотерапії. Механізм дії полягає в блокуванні PD-L1 лігандів на Т-клітинах, через що відбувається знищення ракових клітини активованими пухлиною специфічними Т-кілерами. Food and Drug Administration (FDA) спочатку затвердив його для лікування метастатичної меланоми, а у 2017 р. – для лікування метастатичного недрібноклітинного раку легень. При показниках експресії PD-L1 50% та більше, а також при наявності TPS в якості другої/третьої лінії терапії доцільно використовувати стандартну хіміотерапію та/або рамуцирумаб. Рамуцирумаб – моноклональне антитіло людини (IgG1) проти рецептора 2-го фактора росту ендотелію судин (VEGFR2), а також рецептора тирозинкінази трансмембранного типу II, експресованого на ендотеліальних клітинах. При взаємодії з VEGFR2 препарат перешкоджає зв'язуванню лігандів (VEGF-A, VEGF-C і VEGF-D), тим самим прериваючи реакцію фосфорилування рецептора,

стимульованого VEGF, та проліферації, а також знижує проникність і міграцію ендотеліальних клітин людини, активованих лігандом [57].

При показниках експресії PD-L1 1-49 % та більше, а також при наявності TPS в якості першої черги терапії застосовують стандартну хіміотерапію, в залежності від гістологічного варіанта пухлини. Для аденокарциноми рекомендують додатково застосовувати бевацизумаб. Цей препарат являється генно-інженерним рекомбінантним моноклональним антитілом до фактора росту ендотелію судин VEGF-A.

При показниках експресії PD-L1 1-49% та при наявності TPS в якості другої/третьої лінії терапії рекомендують використовувати пембролізумаб, ніволумаб або атезолізумаб. За механізмом дії ніволумаб схожий з пембролізумабом і представляє собою моноклональне антитіло, а саме імуноглобулін G4 до PD-1. Клітини раку легень здатні продукувати рецептори PD-L1, що захищають їх від Т-лімфоцитів, подавляючи останні. Ніволумаб блокує зв'язування PD-L1 з PD-1, таким чином попереджуючи інактивацію Т-лімфоцитів.

При показниках експресії PD-L1 <1 % та при наявності TPS в якості першої лінії терапії рекомендовано застосовувати стандартну хіміотерапію на основі препаратів платини (для аденокарциноми у поєднанні з бевацизумабом), а для другої/третьої – ніволумаб чи атезолізумаб [54].

Ще одним представником блокаторів PD-L1 рецепторів є препарат дурвалумаб. Під час дослідження II фази у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень, які вже отримали не менше двох курсів системної хіміотерапії, було доведено, що із збільшенням PD-L1 експресії покращуються показники однорічної виживаності: 34,5 % (при рівні експресії менше 25 %), 47,7 % (при рівні експресії більше 25 %), 50,8 % (при рівні експресії більше 90 %) [58].

Також проводилися клінічні дослідження щодо ефективності та безпеки препарату авелумаб. Серед пацієнтів, які отримували авелумаб в якості першої лінії терапії, показники загальної відповіді і контролю хвороби були на рівні

18,7 % та 64 % відповідно. На жаль, авелумаб не довів своєї ефективності і не був схвалений для лікування пацієнтів із раком легень. Проте, у 2018 році FDA схвалив до використання препарат цеміплімаб, що також являється представником блокаторів PD-L1 рецепторів [59].

Цитотоксичний Т-лімфоцитарний асоційований білок 4 (CTLA-4)

CTLA-4 – це білок, який кодується геном, розташованим на короткому плечі 2-ї хромосоми. Цитотоксичний Т-лімфоцитарний асоційований білок 4, що відомий також як CD152 (кластер диференціювання 152), є білковим рецептором, що функціонує як імунна контрольна точка та знижує імунну відповідь. CTLA-4 інгібує активацію Т-лімфоцитів, конкуруючи з CD-28, рецептори якого розташовані на поверхні Т-хелперів. CTLA-4 перешкоджає зв'язуванню CD-28 з B7-1 (CD-80) і B7-2 (CD-86).

Моноклональні антитіла, які інгібують CTLA-4, блокують процес зв'язування CTLA-4 з його лігандами (CD80/CD86), через що зменшується кількість інгібованих Т-лімфоцитів. Це, в свою чергу, сприяє покращенню протипухлинної імунної відповіді за рахунок активації специфічних Т-лімфоцитів [60].

Існують дослідження ефективності терапії при поєднанні CTLA-4 з препаратами інгібіторами PD-1/PD-L1. Комбінація інгібіторів PD-1 та PD-L1 з інгібіторами CTLA-4 здатна значно покращити результати лікування пацієнтів з раком легень шляхом впливу на різні ланки гуморального імунітету. Таким чином вдається обійти резистентність, що виникає під час монотерапії препаратами, що інгібують PD-1 та PD-L1 рецептори. Комбіноване лікування іпілімумабом і ніволумабом демонструє гарні результати у клінічному дослідженні CheckMate 227. Згідно плану дослідження, було запропоновано використання іпілімумабу та ніволумабу у якості терапії першої лінії у пацієнтів з значною експресією PD-L1. На відміну від терапії з використанням іпілімумабу та ніволумабу, FDA не схвалила до використання комбінацію тремелімумабу і дурвалумабу [61]. Тремелімумаб і дурвалумаб не показали переваг перед хіміотерапією з використанням

препаратів на основі платини. Зараз вважається, що експресія PD-L1 є набагато більш важливішим прогностичним фактором у порівнянні з мутаційними маркерами пухлини. Вирішальним фактором при виборі пацієнтів для проведення комбінованої терапії є рівень експресії PD-L1 рецепторів.

Отже, проведення скринінгу пацієнтів з недрібноклітинним раком легень на наявність рецепторів PD-L1 є важливою умовою для індивідуального підходу лікування онкологічних хворих. Це дозволить покращити якість діагностики та лікування цих пацієнтів, через більш влучний вибір хіміотерапевтичних препаратів, покращить їх загальний і безрецидивний період виживаності.

Білок 53 (p53)

Білок p53 у людини кодується геном TP53, який розташований на короткому плечі 17-ї хромосоми. Білок p53 виконує функцію регулятора клітинного циклу. Його роль в онкогенезі – подавлення процесу розвитку пухлини та збереження стабільності геному. Таким чином цей фактор транскрипції запобігає виникненню раку [62].

Перші дослідження, навпаки, свідчили про онкогенну роль цього білка. Було встановлено, що аденовіруси та віруси SV40 виробляють специфічні білки, що зв'язуються з p53 і призводять до його накопичення. Пізніше у лабораторіях Орена, Дженкінса, Вайнеберга, Роттера було встановлено, що при високих рівнях експресії білка p53 відбувається активація онкогенезу. На поверхні ракових клітин концентрація p53 була високою, на відміну від звичайних клітин.

Остаточо питання було вирішено після секвенування клонів. Вчені порівняли їх нуклеотидні послідовності із послідовністю гену дикого типу. Стало зрозуміло, що приблизно 50% атипових клітин мають мутований варіант гену TP53. У зв'язку з цим швидше накопичуються мутації в інших генах і пухлина стає більш злоякісною. Якщо білок p53 функціонує нормально, то у разі пошкодження ДНК зупиняється мітоз клітини та починається апоптоз, що попереджає виникнення онкологічних клітин. У випадку мутації

гену TP53 клітина набуває здатності уникати реплікативного старіння та стає малочутливою до хіміотерапії та променевої терапії, стає більш схильною до виникнення мутацій [63].

У пацієнтів із синдромом Лі-Фраумені онкологічні захворювання виникають протягом перших 20 років життя. Причиною є наявність однієї мутантної копії TP53 у генотипі, що виключають нормальну копію гену p53 [64]. Протягом життя людини пошкодження та мутації гену TP53 може викликати тютюнопаління. Поліциклічні етери, що виділяються при спалюванні листків тютюну (а значить містяться у димі), здатні викликати заміну залишку тиміну на залишок гуаніну. Це може бути одна із причин появи раку легень у курців.

Отже, p53 є супресором пухлин, але його основна функція втрачається внаслідок виникнення різних мутацій та делецій генів. Це було доведено на прикладі колоректального раку та раку інших локалізацій. Враховуючи цю роль білку p53 у пригніченні ракових захворювань, вчені зосередили свої зусилля на розробці лікарських препаратів, що симулюють дію білка. З'явилися передумови до розробок генної терапії у цьому напрямку. У 1996 році компанія Introgen Therapeutics вперше намагалася впровадити даний метод терапії. Він зазнав невдачі. У 2003 році генна терапія вперше була схвалена до використання в онкології для лікування раку ший та голови. Для цього використовувався аденовірусний вектор [65].

Ще один варіант генної терапії у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями полягає у використанні аденовіруса, що дефектний по гену білка E1B (55 кДа). Вірус здатний зв'язуватися із p53 та інактивувати його. Аденовірус не може розмножуватись у здорових клітинах, що мають функціональний p53, проте він здатний вражати ракові клітини, що мають велику кількість p53, таким чином вибірково знищувати ракові клітини. Цей метод генної терапії був схвалений у Китаї [66].

Перспективним напрямком лікування вважається використання низькомолекулярних сполук, що здатні відновлювати активність p53 та

повертати йому властивості супресії онкологічних клітин. PRIMA1 – це перший представник сполук цього виду. Інша група препаратів здатна збільшувати активність p53 шляхом порушення взаємодії між MDM2 та p53. Цей варіант може бути використаний лише у пацієнтів, що мають первинний, не мутований варіант p53. Компанія Hoffmann-La Roche розробила спеціальну групу сполук під назвою нутліни. Ці сполуки зв'язуються з p53-зв'язуючим білком MDM2 і блокують взаємодію обох білків, що підвищує рівень вільного p53. Під час експерименту на тваринах вченим вдалося досягти позитивної відповіді на лікування у тварин зі злякисними пухлинами. Перш ніж дані сполуки зможуть використовуватися для лікування пацієнтів із солідними пухлинами, необхідно проведення рандомізованих клінічних досліджень [66].

Маркер проліферації Ki-67

Білок Ki-67 кодується однойменним геном, який у людей розташований на короткому плечі 10-ї хромосоми. За своєю структурою належить до фосфопротейнів. Білок локалізований здебільшого у хромосомах та ядрі. Маркер проліферації Ki-67 приймає участь у мітозі, альтернативному слайсингу та ацетилюванні. Вперше був описаний у 1983 році. Білок Ki-67 спочатку був визначений попередником моноклонального антитіла Ki-67. Антитіло було отримано шляхом імунізації мишей ядрами клітинної лінії лімфоми Ходжкіна L428. Свою назву маркер проліферації отримав від номера оригінального клону в 96-лунковому планшеті та від міста походження (Кіль, Німеччина) [67].

Проліферативна активність злякисних клітин прямо пропорційна ступеню їх гістологічної та біологічної злякисності. Відповідно, дослідження експресії Ki-67 широко використовується у звичайній діагностиці онкологічних захворювань. Цей тест дозволяє ідентифікувати атипіві клітини, що знаходяться в G1-, S-, G2- та M-фазі. Ядерний антиген Ki-67 не виявляється лише у G0-періоді мітозу. Збільшення експресії Ki-67 починається на середній або пізній стадії G1. Потім на стадіях мітозу S і G2 його рівень продовжує збільшуватися, поки не досягне піку на стадії M [68].

Проліферативна активність клітин є основою механізму злоякісного переродження. Від швидкості поділу клітин залежать розміри первинного новоутворення, можливість метастазування, відповідь на медикаментозну та променеву терапію. Швидкість поділу клітин є однією з найбільш важливих біологічних характеристик пухлин. Саме тому проліферативний індекс визначає лікувальну тактику та призначення таргетної хіміотерапії для пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

В деяких дослідженнях було доведено, що швидкість інфільтрації пухлинних клітин, агресивність поширення плоскоклітинного раку легень, гортані, шийки матки прямо пропорційно залежить від рівня експресії Ki-67. У пацієнтів з раком шлунка та молочної залози Ki-67 асоційований з метастазуванням у лімфатичні вузли. При захворюваннях на рак сечового міхура, передміхурової залози, з високим рівнем експресії Ki-67, пацієнти мають значно гіршу виживаність [68].

Вченими досліджувалися відмінності у виживанні між підтипами аденокарцином легень. Після використання однофакторного аналізу була виявлена залежність між розміром пухлини та рівнем експресії Ki-67. Під час багатфакторного аналізу цей маркер проліферації був визнаний незалежним прогностичним фактором аденокарциноми легень [69,70].

Потенційно Ki-67 може бути індикатором короткострокового виживання пацієнтів з раком легень. Наявність цього маркера свідчить про негативний прогноз і ймовірність швидкого прогресування хвороби [69]. Однак, для підтвердження його прогностичної та клініко-патологічної ролі потрібна більша кількість спостережень.

1.3. Індекси запалення як предиктори раку різних локалізацій

Вперше про можливий зв'язок між запаленням та розвитком злоякісних пухлин говорили ще в XIX столітті. Цей процес активно вивчав Рудольф Вірхов у 1863 році, який встановив, що існування пухлини супроводжує

запальне мікрооточення [71]. Навкруги пухлини визначаються різні запальні клітини, такі як Т- та В- лімфоцити, дендритні клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли та природні клітини – кілери (NK) [72].

В подальшому було визначено, що виживаність пацієнтів з різними видами злоякісних пухлин пов'язана з системною запальною відповіддю, яка може бути визначена за допомогою дослідження периферичної крові. Для визначення системної запальної відповіді виділяють дві категорії показників: сироваткові білки та абсолютну кількість клітин периферичної крові. Перша категорія представлена альбумінами та С-реактивним протеїном, друга – нейтрофілами, лімфоцитами, лейкоцитами, моноцитами, тромбоцитами. З метою більш детального дослідження впливу запалення на розвиток та перебіг онкологічного процесу та залучення більшого спектру показників, на основі вище перелічених показників вченими були розроблені індекси, які являють собою їх різноманітні комбінації. До індексів запалення відносять: індекс системної запальної відповіді, системний запальний індекс, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів; співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів, співвідношення лімфоцитів і моноцитів, співвідношення моноцитів і лімфоцитів та багато інших.

На сьогоднішній день було проведено багато досліджень, які підтвердили прогностичну цінність маркерів системної запальної відповіді у хворих на злоякісні пухлини різних локалізацій. Проведені дослідження можна умовно розділити на декілька груп у відповідності до фази лікування: перед, під час та після проведення спеціального лікування.

Визначення маркерів системної запальної відповіді для пухлин різних локалізацій пов'язане зі зручністю розрахунку та економічною доцільністю, що дозволяє широко використовувати їх в клінічній практиці, оскільки метод не потребує додаткових та розширених досліджень. Нижче розглянуті основні маркери запалення.

Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR) являє собою співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості

лімфоцитів. Вперше даний індекс був застосований як показник системного запалення та стресу у важкохворих пацієнтів [73]. В подальшому NLR почали широко використовувати для прогнозування виживаності та рецидивування у пацієнтів зі злоякісними пухлинами різних локалізацій: раку підшлункової залози [74], занедбаних випадків недрібноклітинного раку легень [75, 76], орофарингіального раку [77], інших.

Встановлено, що на NLR може впливати велика кількість факторів, зокрема вік, хронічні захворювання, наявність злоякісних пухлин, анемія та стрес. Нормальним вважається NLR, який становить 1-2. Вважається, що значення вище 3,0 і нижче 0,7 у дорослих є патологічними. NLR у сірій зоні між 2,3-3,0 може бути раннім предиктором патологічного стану або процесу. Більшість мета-аналізів досліджували прогностичну цінність NLR для різних солідних пухлин і виявили граничне значення NLR вище 3,0 (IQR 2,5-5,0) [78].

Вважається, що збільшення NLR пов'язане з низькою виживаністю та вищою вірогідністю виникнення рецидиву. Таким чином можна сказати, що підвищення NLR асоціюється з гіршим прогнозом для пацієнтів. Також було визначено, що NLR можна вважати незалежним прогностичним фактором для визначення рецидиву недрібноклітинного раку легень IV стадії [75, 76].

Таким чином, можна виділити переваги використання NLR в онкології: може використовуватися для прогнозування раку, корелює з розміром, стадією пухлини, її метастатичним потенціалом і лімфатичною інвазією. Це важливо для моніторингу онкологічної терапії, включаючи біологічне лікування та лікування інгібіторами імунних контрольних точок.

Співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (PLR) – це співвідношення абсолютної кількості тромбоцитів до абсолютного числа лімфоцитів. Основною перевагою даного індексу, так само як і NLR, є те, що він є доступним, що дозволяє його розраховувати на будь-якому етапі лікування. Було визначено, що при збільшенні індексу можна говорити про поганий прогноз для хворого, зокрема при наявності колоректального [79] та орофарингіального раку [80]. Деякі дослідники визначили PLR як незалежний

предиктор рецидиву раку легень в цілому серед популяції різних регіонів Китаю [81].

Співвідношення лімфоцитів та моноцитів (LMR) є представником індексів запалення, що являє собою співвідношення абсолютної кількості лімфоцитів до абсолютного числа моноцитів. Індекс активно досліджується в якості предиктора раку легень IV стадії [82, 83], яєчників [84, 85], підшлункової залози [86], колоректального раку [87], раку жовчного міхура [87], пухлин голови та шиї [88], простати [89], шлунка [90-92], стравоходу [93], щитоподібної залози [94].

На відміну від інших індексів, було показано, що чим нижчий LMR, тим гіршим є прогноз та виживаність для всіх локалізацій. Однак, LMR не було визначено незалежним предиктором поганого прогнозу для жодної з локалізацій.

Співвідношення моноцитів та лімфоцитів (MLR) являє собою співвідношення абсолютного числа моноцитів до абсолютного числа лімфоцитів. Даний індекс запалення є одним з найновіших, проте вже широко застосовується для прогнозування перебігу онкологічних захворювань. На даний момент вже наявні результати досліджень, згідно яких підвищення MLR є прогностично несприятливим фактором і може вказувати на скорочення загальної та безрецидивної виживаності хворих на колоректальний рак [95], гастроінтестинальні стромальні пухлини [96], гепатоцелюлярні карциноми [97], рак шлунку [98], жовчного міхура [98], уротеліальні пухлини [99], рак молочної залози [100]. MLR визнано незалежним предиктором рецидиву гастроінтестинальних стромальних пухлин та раку шлунку.

Індекс системної запальної відповіді (SIRI) – це інноваційний індекс, пов'язаний із запаленням, що розраховується як співвідношення добутку нейтрофілів та моноцитів до лімфоцитів. Вперше маркер був розроблений у 2016 році для прогнозування перебігу хвороби серед пацієнтів з поширеним раком підшлункової залози після хіміотерапії [101].

Перевагами SIRI клініцисти вважають його неінвазивність, економічну ефективність, доступність та універсальність для пухлин різних локалізацій [102]. Найчастіше маркер використовується для прогнозування раку підшлункової залози, гепатоцелюлярної карциноми, шлунка, стравоходу, карциноми носоглотки, раку нирки, недрібноклітинного раку легені після торакоскопічного втручання, раку ротової порожнини, жовчного міхура, молочної залози, шийки матки [103-114].

Варто відзначити, що підвищення SIRI пов'язане зі скороченням виживаності для більшості локалізацій, і може вважатися незалежним прогностичним маркером, зокрема для раку підшлункової залози [115], жовчного міхура [112], гепатоцелюлярної карциноми [116], рак ендометрію [117].

Системний запальний індекс (SII) – це індекс, який включає в себе абсолютну кількість нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів. Індекс розраховується шляхом множення абсолютної кількості тромбоцитів на співвідношення кількості нейтрофілів і лімфоцитів [118]. Не дивлячись, на те, що маркер достатньо сучасний, вже проведена велика кількість досліджень, які підтвердили вплив SII на прогноз пацієнтів із солідними раковими пухлинами, такими як гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак і рак підшлункової залози [119-121]. Вважається, що низький рівень SII є предиктором гарного прогнозу для пацієнтів, хворих на рак легень, які отримали тримодальну терапію [122], шлунку [123], молочної залози [124], щитоподібної залози [125], яєчників [126], урологічних пухлин [127]. Для частини перерахованих злоякісних новоутворень маркер є незалежним предиктором рецидиву.

Отже, наразі широко досліджується зв'язок маркерів запалення та рецидиву злоякісного новоутворення. У багатьох дослідженнях деякі з запальних індексів визнані незалежними предикторами повернення хвороби. Даний метод прогнозування є загальнодоступним та простим у підрахунку.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Smorodska, O.M., Moskalenko, Yu.V., Vynnychenko, I.O., Vynnychenko, O.I., Kostuchenko, V.V. 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: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379> [33].
2. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph/ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23> [49].
3. Moskalenko, Y. V., Vynnychenko, I. O., Smorodska, O. M., Vynnychenko, O. I., Moskalenko, R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi 10.31640/JVD.4.2019 [53].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана в Сумському державному університеті на кафедрі онкології та радіології.

Протокол комісії етики. Проведення дослідження було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту СумДУ (протокол № 4/2, 08.04.2020). Усі дослідження виконані згідно з 59-ою Гельсінською декларацією Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (6-те видання, перегляд 2008 р., Сеул) та Універсальною декларацією біоетики та прав людини (2006 р.).

2.1. Характеристика обстежених хворих

Для проведення ретроспективного дослідження було відібрано 104 пацієнти, що отримали лікування відповідно до стандартів NCCN [2]. Лікування проводилося в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері у період з 2014 по 2018 рр. Критеріями виключення пацієнтів були неoad'ювантна хіміотерапія або променева терапія, позитивні краї резекції та поява нового злоякісного новоутворення. У досліджувану групу не входили пацієнти зі стадією IA та деякі зі стадією IB, які не потребували або мали протипоказання до проведення ад'ювантної хіміотерапії. На рис. 2.1 представлена блок-схема відбору пацієнтів.

Дані про вік, стать, статус куріння, категорію T, категорію N, розмір первинної пухлини, стадію захворювання, лімфосудинну інвазію, гістологічний варіант, гістологічну диференціацію, об'єм оперативного втручання, сімейний стан та оцінку ECOG були взяті з медичної документації. За віком на момент встановлення діагнозу пацієнти були розподілені на дві групи: ≤ 60 років та > 60 років. В табл. 2.1 представлені базові клінічні

показники пацієнтів досліджуваної групи.

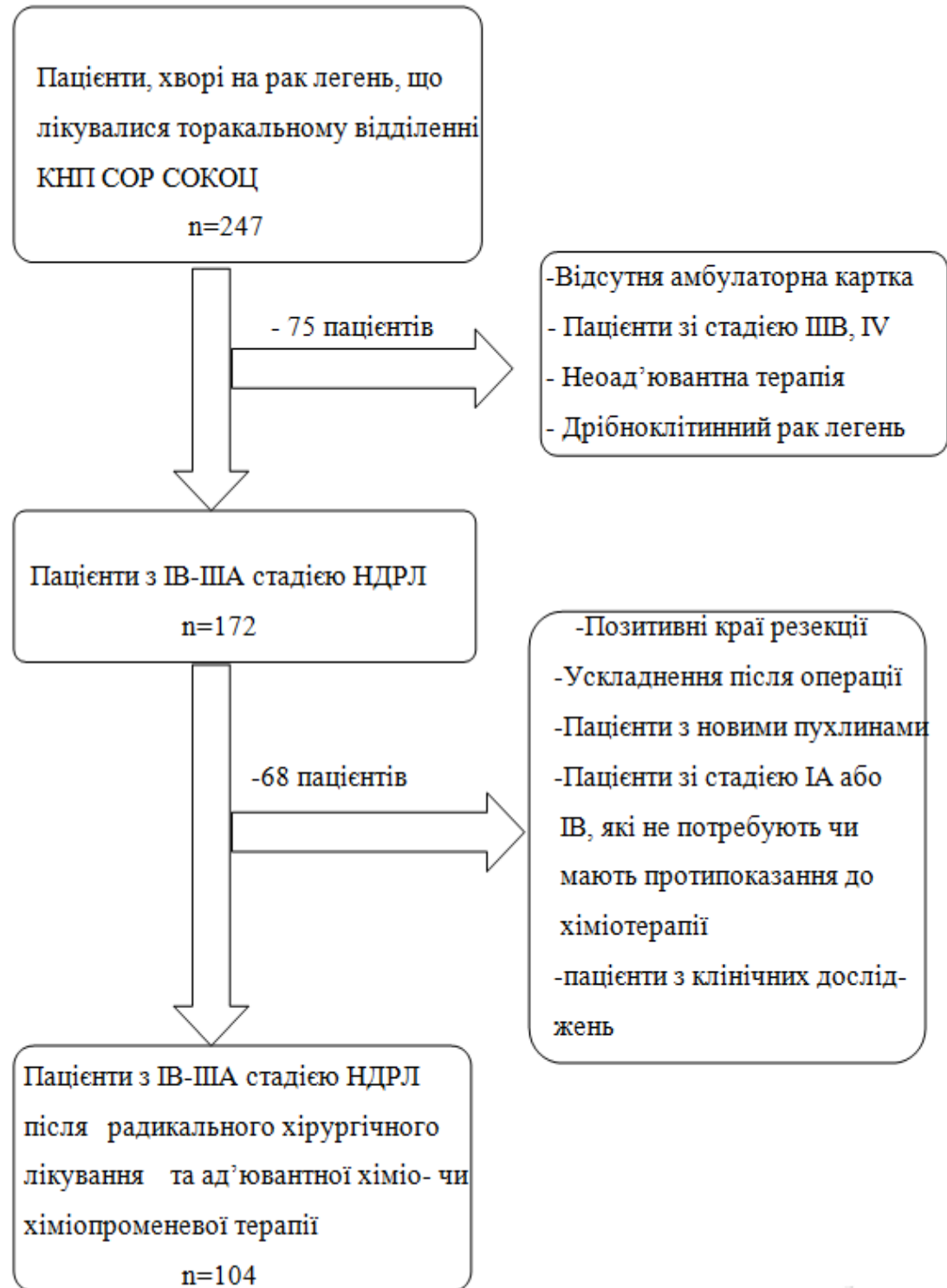


Рисунок 2.1 – Блок-схема відбору пацієнтів для участі у дослідженні

Таблиця 2.1 – Базові характеристики пацієнтів

Базові клінічні показники	Кількість пацієнтів (%)
Вік пацієнта	
≤ 60	76 (73,1 %)
>60	28 (26,9 %)
Стать пацієнта:	
Чоловіки	84 (80,8 %)
Жінки	20 (9,2 %)
Сімейний статус:	
Одружений (заміжня)	80 (76,9 %)
Холостяк (вдова)	24 (23,1 %)
Статус щодо паління:	
Теперішній або колишній курець	82 (78,8 %)
Не палив ніколи	22 (21,2 %)
Статус ECOG	
0	10 (9,6 %)
1	94 (90,4 %)
Об'єм оперативного втручання:	
Лобектомія	54 (51,9 %)
Білобектомія	10 (9,6 %)
Пульмонектомія	40 (38,5 %)

Всі пацієнти отримували ад'ювантну хімію – або хіміопроменеву терапію відповідно до стадії захворювання та гістологічного типу пухлини. До складу кожної схеми входили препарати платини (75-100 мг/м² поверхні тіла). Для лікування аденокарцином використовували пеметрексед (500 мг/м² поверхні тіла у 1-й день кожні 3 тижні) або вінорельбін (30 мг/м² поверхні тіла у 1-й та 8-й день кожні 3 тижні), для плоскоклітинних пухлин – гемцитабін (1250 мг/м² поверхні тіла у 1-й та 8-й день кожні 3 тижні), доцетаксел (75 мг/м² поверхні тіла у 1-й день кожні 3 тижні) або паклітаксел (50 мг/м² поверхні тіла щотижнево). Кожен пацієнт отримував від 2 до 4 курсів ад'ювантної терапії, тому тривалість лікування складала від 6 до 12 тижнів. Крім того, пацієнти з N2 отримували дистанційну гамма-терапію. Разова вогнищева доза складала 2 Гр, а сумарна вогнищева доза – 30 Грей.

Серед 104 пацієнтів, які були включені в дослідження 42 (40,4%) особи мали ІВ стадію. Усі вони отримали курси ад'ювантної хіміотерапії, оскільки

мали один або одразу декілька факторів ризику, таких як розмір первинної пухлини більше 4 см, наявність лімфоваскулярної інвазії, низький ступінь диференціювання пухлини або ураження вісцеральної плеври. Ще 46 (44,2%) пацієнтам була встановлена II стадія недрібноклітинного раку легень, а 16 (15,4%) особам – IIIA стадія (рис. 2.2).

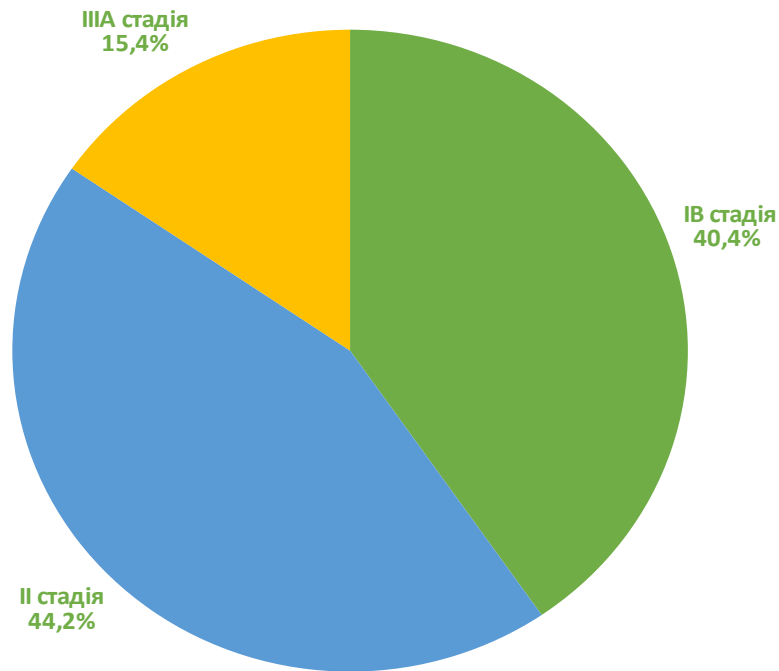


Рисунок 2.2 – Розподіл досліджуваної групи пацієнтів за стадіями

Стадії захворювання, категорії T і N, визначали згідно з восьмою редакцією класифікації TNM [128]. За гістологією та гістологічною диференціацією розподіл пацієнтів проводили на основі рекомендацій ВООЗ щодо класифікації пухлин легень (2021) [129]. Всі 104 досліджених зразки пухлинної тканини належали до недрібноклітинного раку легень. Після проведеного гістологічного дослідження, розподіл зразків був наступним: плоскоклітинний рак – 60, аденокарциноми – 36, крупноклітинний та аденосквамозний рак – по 4 випадки. В табл. 2.2 представлені базові характеристики пухлин.

Таблиця 2.2 – Базові характеристики пухлин

Гісто-патологічні характеристики	Кількість пацієнтів (%)
Категорія T:	
T1	10 (9,6 %)
T2	66 (63,5 %)
T3	28 (26,9 %)
T4	0
Категорія N:	
N0	60 (57,7 %)
N1	30 (28,8 %)
N2	14 (13,5 %)
Розмір первинної пухлини:	
≤4 см	50 (48,1 %)
>4 см	54 (51,9 %)
Стадія захворювання:	
I	42 (40,4 %)
II	46 (44,2 %)
III	16 (15,4 %)
Наявність лімфоваскулярної інвазії	
Так	10 (9,6 %)
Ні	94 (90,4 %)
Гістологічний варіант пухлини:	
Залозистий	36 (34,7 %)
Залозисто-плоскоклітинний	4 (3,8 %)
Плоскоклітинний	60 (57,7 %)
Крупноклітинний (плеоморфний)	4 (3,8 %)
Саркоматоїдний	0
Ступінь гістопатологічної градації пухлини:	
Високодиференційована	10 (9,6 %)
Помірно диференційована	68 (65,4 %)
Низькодиференційована	26 (25,0 %)
Недиференційована	0

Імуногістохімію проводили з використанням пухлинної тканини, отриманої з післяопераційного матеріалу. Всім пацієнтам, незалежно від гістологічного типу пухлини, проводилось імуногістохімічне дослідження на визначення рівня експресії PD – L, Ki – 67, p53. Додатково для пацієнтів із залозистим типом пухлин проводилось обстеження на рівень експресії EGFR та ALK. Табл. 2.3 демонструє розподіл пацієнтів за результатами

імуногістохімічного дослідження.

Таблиця 2.3 – Імуногістохімічні характеристики пацієнтів

Клініко-патологічні показники	Кількість пацієнтів (%)
Рівень експресії PD-L рецепторів:	
≤1%	58 (55,8 %)
1-49%	32 (30,8 %)
≥50%	14 (13,4 %)
Рівень експресії EGFR рецепторів:	
0	10 (22,7 %)
1+ або 2+	20 (45,5 %)
3+	14 (31,8 %)
Рівень експресії ALK рецепторів:	
0	18 (40,1 %)
1+ або 2+	22 (50,0 %)
3+	4 (9,1 %)
Рівень експресії Ki67:	
≤10%	40 (38,5 %)
>10%	64 (61,5 %)
Рівень експресії p53:	
≤5%	76 (73,1 %)
>5%	28 (26,9 %)

Спостереження за пацієнтами після проведеного хірургічного лікування та ад'ювантної хіміотерапії було проведено відповідно до рекомендацій NCCN. Комп'ютерну томографію пацієнтам виконували кожні три місяці протягом перших трьох років, потім – кожні шість місяців протягом двох років. Через 5 років після операції комп'ютерна томографія проводилося 1 раз на рік. За потреби при підозрі на рецидив захворювання проводили МРТ головного мозку, УЗД органів шийі, черевної порожнини, органів малого тазу, дослідження кісток.

У разі рецидиву захворювання всі метастази поділяли на дві групи: місцево-регіонарні та віддалені. Місцево-регіонарними вважалися рецидиви, що виникали в краях резекції та лімфовузлах середостіння на боці ураження. Всі інші метастази розцінювалися як віддалені. Місцеворегіонарні метастази було зафіксовано у 10 (23,8 %) пацієнтів, у 9 (21,5 %) осіб з'явилися віддалені

метастази в легені, у 7 (16,7 %) – в нирки, ще по 4 (по 9,5 %) – в кістки, лімфатичні вузли шиї, печінку та головний мозок. Дані представлені в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Частота метастазування в різні органи та системи

Локалізація метастазів	Кількість випадків	% пацієнтів
Місцеворегіонарні	10	23,8
Легені	9	21,5
Нирки	7	16,7
Кістки	4	9,5
Лімфатичні вузли шиї	4	9,5
Печінка	4	9,5
Головний мозок	4	9,5

В усіх 14 пацієнтів, які на момент встановлення діагнозу мали N2, був зафіксований рецидив захворювання і смерть внаслідок основного захворювання. Найчастіше у цього контингенту осіб з'являлися метастази в легені та місцеворегіонарні рецидиви – у 4 (28,7 %) та 3 (21,4 %) осіб відповідно. Рідше зустрічалися метастази в головний мозок та кістки – по 2 (14,3 %) особи відповідно. Ще по 1 (по 7,1 %) пацієнту мали метастази в л/в шиї, печінку, нирки.

2.2. Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети й розв'язання завдань дисертаційного дослідження нами було використані наступні методи:

Клінічні методи

Всім пацієнтам проводились загальний аналіз сечі, клінічний аналіз крові розширений, біохімічний аналіз крові, коагулограма.

Індекси запалення розраховувалися на підставі результатів розгорнутих клінічних аналізів крові, що знаходилися в амбулаторних картках пацієнтів. Індекси запалення були підраховані для двох часових точок: 1) безпосередньо перед початком ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії; 2) через місяць після завершення хіміо- чи хіміопроменевої терапії. Були розраховані основні показники запалення: індекс системної запальної відповіді (SIRI), індекс

системного запалення (SII), співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (PLR), лімфоцит/моноцитарне співвідношення (LMR), моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (MLR).

Індекс системної запальної відповіді (SIRI) розраховували як співвідношення:

$$SIRI = \frac{N \times M}{L},$$

– індекс системного запалення (SII) розраховували як співвідношення:

$$SII = \frac{P \times N}{L},$$

– співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR) розраховували як співвідношення:

$$NLR = \frac{N}{L},$$

– співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (PLR) розраховували як співвідношення:

$$PLR = \frac{P}{L},$$

– лімфоцит/моноцитарне співвідношення (LMR) розраховували як співвідношення:

$$LMR = \frac{L}{M},$$

– моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (MLR) розраховували як співвідношення:

$$MLR = \frac{M}{L},$$

де M – моноцити периферичної крові (клітин/л), N – нейтрофіли периферичної крові (клітин/л), L – лімфоцити периферичної крові (клітин/л), P – тромбоцити периферичної крові (клітин/л) [132].

Молекулярно – біологічні методи

Гістологічне дослідження

Зразки пухлинної тканини у вигляді парафінових блоків брали з архіву патогістологічного відділення КНП СОР СОКОЦ. Для проведення гістологічного дослідження серійні зрізи товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном Майєра та еозином.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ)

Серійні зрізи пухлинної тканини товщиною 4 мкм наносили на клейкі слайди SuperFrost (Thermo Scientific, США). Депарафіновані зрізи піддавали демаскуванню антигену шляхом термічної обробки в 0,1 М цитратному буфері (рН 6,0) при 95–98°C. Для візуалізації імуногістохімічної реакції (ІНС) використовували «UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer» (Thermo Scientific, США). Активність ендогенної пероксидази блокували 3% перекисом водню. «Ultra V Block» використовувався для запобігання неспецифічній реакції та фонового фарбування. Реакцію було посилено за допомогою «Primary Antibodies Amplifier Quanto». Як хромоген використовували діамінобензидин (DAB). Ядра забарвлювали гематоксиліном Майєра. Використовувалися первинні антитіла проти PD-L1 (Master Diagnostica, клон Cal-10, розведення 1:50), EGFR (Thermo Scientific, клон EP38Y, розведення 1:100), p53 (Master Diagnostica, клон SP5, розведення 1:50), Ki-67 (Thermo Scientific, клон SP6, розведення 1:200) та ALK (Abcam, клон ab37807, розведення 1:100). Для кожного зразка аналізували щонайменше шість різних полів зору (FOV) діаметром 1 мм. Результати ІГХ були представлені як середня кількість позитивних клітин на поле зору.

У випадках позитивного фарбування на PD-L1 виявлено чітку мембранну відповідь у пухлинних клітинах із повним або частковим цитоплазматичним оточенням будь-якої інтенсивності. У наших розрахунках ми не враховували позитивну реакцію в імунних клітинах мікрооточення пухлини (лімфоцити, макрофаги). Крім того, ігнорували цитоплазматичну відповідь на PD-L1 в пухлинних клітинах [55].

EGFR оцінювали на основі мембранного та/або цитоплазматичного фарбування, таким чином: 0, відсутність фарбування або слабе фарбування в < 10% пухлинних клітин; 1+, слабе фарбування 10% пухлинних клітин; 2+, помірне фарбування 10% пухлинних клітин; 3+, сильне фарбування в 10% пухлинних клітин [130].

Позитивним результатом фарбування ALK зразків тканини пухлини легенів вважалось позитивне цитоплазматичне фарбування пухлинних клітин, часто у формі грудок всередині цитоплазми та/або з мембранним компонентом. Для оцінки використовували класичну шкалу H-score з градацією від 0 до +3 з множенням відсотка позитивно забарвлених клітин (діапазон від 0 до 300). Позитивною реакцією вважали від 200 до 300 (+3) [131].

Білок p53 виявлявся в ядрах пухлинних клітин легенів і частіше поєднувався з низькодиференційованими пухлинами з вираженими проявами клітинної атипії. Оцінку p53 проводили шляхом підрахунку відсотка пофарбованих клітин у 6 різних полях зору діаметром 1 мм.

Ki-67 також мав ядерну локалізацію у разі позитивного фарбування пухлинних клітин. Оцінка результатів імуногістохімії була подібна до такої для білка p53.

Морфометричне дослідження

Визначення розмірів складових елементів мікропрепаратів проводили за допомогою морфометричної програми «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Україна) та програми «Pannoramic Viewer 1.15.4». За допомогою зазначених програм та морфометричних інструментів виділяли круглі поля зору діаметром 1 000 мкм, всередині яких підраховувалася кількість імунопозитивно забарвлених клітин. Здобуття та зберігання знімків препаратів проводили за допомогою цифрової системи виведення зображення «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Україна), «ZEN» для мікроскопів «Carl Zeiss» та «Pannoramic Scan 250» (3DHISTECH, Угорщина).

Інструментальні методи

Усі хворі були обстежені за допомогою комп'ютерної томографії з контрастуванням в об'ємі грудна та черевна порожнини, малий таз. За показаннями (у разі виникнення неврологічної симптоматики, яка могла вказувати на наявність метастатичного ураження головного мозку) пацієнтам виконували комп'ютерну томографію або магнітно – резонансну томографію головного мозку з контрастуванням. У якості контрастної речовини використовувався Ультравіст 300.

У разі підозри на метастатичне ураження печінки пацієнтам в якості попереднього обстеження проводилося ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого тазу, яке включало обстеження печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, нирок, сечового міхура.

При підозрі на метастатичне ураження органів ший пацієнтам в якості попереднього обстеження виконували ультразвукове дослідження ший. Метастази в кістково – суглобову систему виявляли за допомогою рентгенологічного дослідження.

З метою остаточної верифікації діагнозу усім пацієнтам проводили фібробронхоскопію з трансbronхіальною біопсією або трансторакальну біопсію під контролем КТ.

Статистичні методи

Дослідження проводили з використанням даних канцер-реєстру КНП СОР СОКОЦ, національного канцер-реєстру України та даних сервісу Global cancer statistics. Були використані наступні методи статистичного дослідження: аналіз динамічних рядів, аналіз середніх величин та показників варіації, однофакторний та багатфакторний аналіз регресії Кокса, ROC – аналіз, метод Каплана-Маєра і порівняльний підхід. Крім того, розраховувалися середній показник захворюваності (X_c) та стандартне відхилення (σ).

Регресію Кокса використовували для моделювання виживаності пацієнтів з раком легень. Головною перевагою цієї моделі є те, що вона

дозволяє працювати з категоріальними та цензурованими даними. У загальному вигляді модель можна представити так: $h(t) = h_0(t) * \exp(\beta_1 * x_1 + \beta_2 * x_2 \dots + \beta_p * x_p)$, де $h_0(t)$ – базовий ризик; β_1, \dots, β_p - коефіцієнти; x_1, x_2, \dots, x_p – незалежні змінні (так звані предиктори). Коефіцієнти β_1, \dots та β_p описують ступінь впливу кожної змінної на ймовірність настання події. Таким чином, коли змінна x_p збільшується на 1, ризик збільшується в $\exp(\beta_p)$ разів. Дане правило зберігається за умови, що значення інших предикторів не змінилося.

Для оцінки безрецидивної виживаності пацієнтів був застосований метод Каплана-Мейера. ROC-аналіз використовувався для визначення точок відсічення та чутливості метода. Метою методу є побудова графічного засобу для відображення точності діагностичного тесту. У цьому методі відображенням точності є чутливість (справжня позитивна частота), специфічність (справжня негативна частота) і площа під кривою (AUC).

З метою визначення функції ризиків рецидиву недрібноклітинного раку легень було використано таблиці дожиття. В побудованих графіках функції ризику була використана інтерполяція методом згладжування.

Стандартну модель даних створювали в Excel, а аналітичну модель – у програмному середовищі IBM SPSS Statistics 27. Усі розрахунки також проводили в програмному середовищі SPSS. Фактори ризику були значущими, коли двостороннє значення P було менше 0,05.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ РАКУ ЛЕГЕНЬ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Для вивчення епідеміології раку легень використовувалися дані національного канцер-реєстру України та ресурсу Global cancer statistics [1, 133-139].

Середні показники захворюваності та смертності у Сумській області були дещо вищими у порівнянні із загальноукраїнськими (на 7% та 3% відповідно). Дані представлені у табл. 3.1 та табл. 3.2.

Таблиця 3.1 – Показники захворюваності на рак легень серед населення України та Сумської області за період з 2014 по 2021 роки

Рік	Вся Україна			Сумська область		
	Чоловіки+ жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки+ жінки	Чоловіки	Жінки
2014	21,30	43,90	6,20	22,30	45,90	6,30
2015	20,50	41,90	6,20	22,10	45,10	7,00
2016	20,20	40,80	6,50	21,70	44,00	7,20
2017	20,30	41,20	6,40	22,10	42,20	8,90
2018	19,50	38,90	6,70	20,70	41,10	7,60
2019	19,60	39,50	6,50	21,90	43,20	8,00
2020	16,00	32,00	5,40	17,40	35,00	5,60
2021	27,20	46,70	10,30	28,20	50,40	9,30
В середньому	20,58	40,61	6,78	22,05	43,36	7,49

Таблиця 3.2 – Показники смертності від раку легень серед населення України та Сумської області за період з 2014 по 2021 роки

Рік	Вся Україна			Сумська область		
	Чоловіки+ жінки	чоловіки	жінки	Чоловіки+ жінки	чоловіки	жінки
2014	16,50	35,00	4,40	18,70	39,90	4,60
2015	16,00	33,90	4,10	16,3	35,5	3,9
2016	15,60	33,00	4,10	16,00	33,60	4,80
2017	15,40	32,40	4,20	15,30	32,10	4,50
2018	14,50	30,60	4,00	15,40	33,20	3,60
2019	14,20	29,40	4,30	13,10	26,90	4,50
2020	12,70	26,20	3,80	13,90	29,30	3,70
2021	20,70	36,60	6,90	20,90	37,30	7,00
В середньому	15,70	32,14	4,48	16,20	33,48	4,58

Як бачимо, показники захворюваності серед чоловіків України та Сумської області перевищують показники жінок у 6 разів, а смертності – у 7 разів.

За період з 2014 по 2021 роки захворюваність серед чоловіків Сумської області дещо перевищувала загальноукраїнську, що ілюструє рис.3.1.

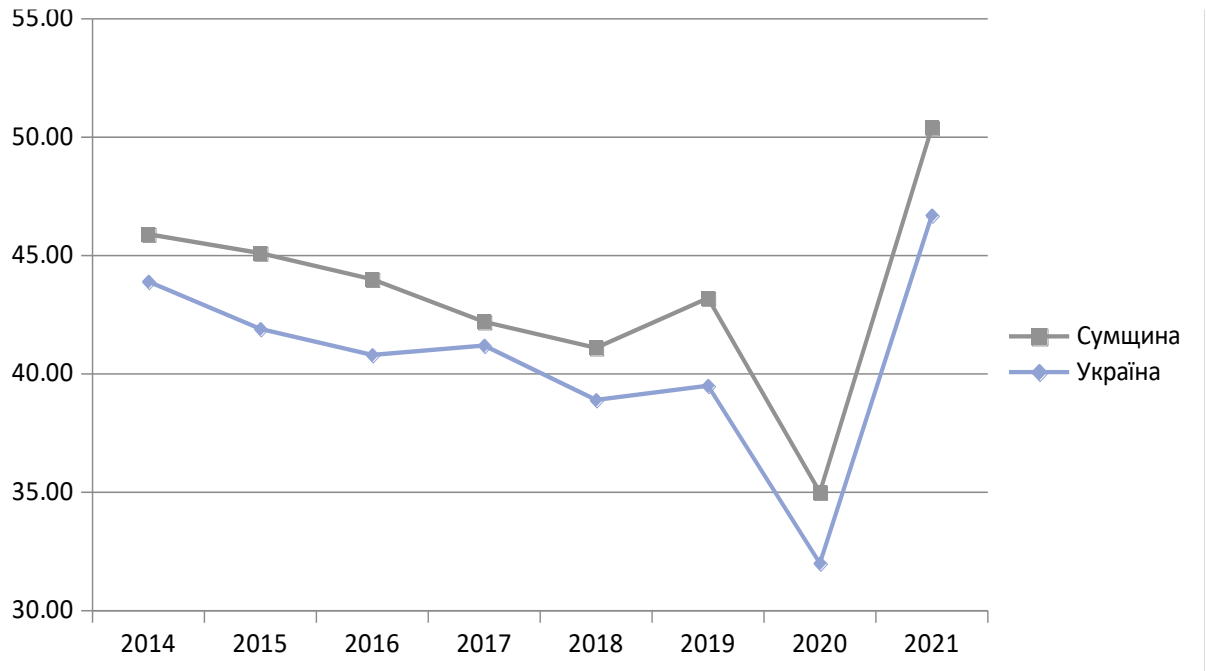


Рисунок 3.1 – Порівняння показників захворюваності на рак легень серед чоловіків Сумської області та України за період з 2014 по 2021 рр. По осі абсцис – роки, по осі ординат – кількість випадків на 100 тисяч населення

Протягом 2014 – 2021 років захворюваність серед жінок Сумської області також перевищувала загальноукраїнські показники. Виключенням став лише 2021 рік, коли захворюваність серед жінок Сумської області була нижчою за загальноукраїнську. На рис. 3.2. представлена тенденція захворюваності серед жінок за період з 2014 по 2021 роки.

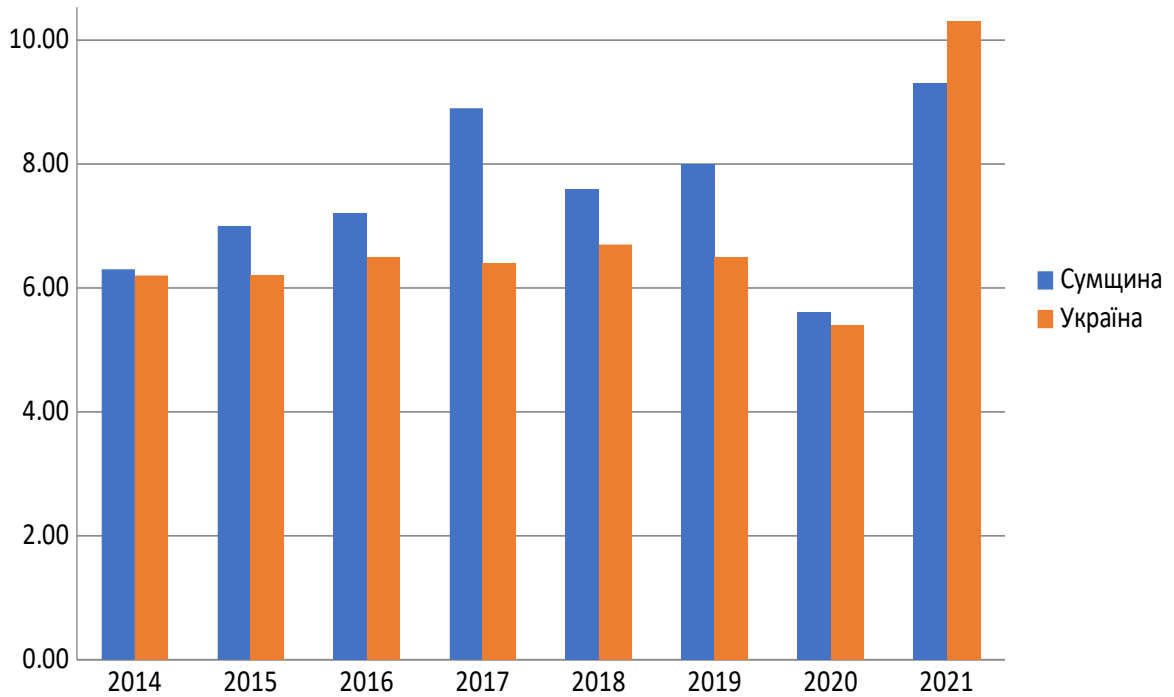


Рисунок 3.2. – Порівняння показників захворюваності на рак легень серед жінок Сумської області та України за період з 2014 по 2021 рр. По осі абсцис – роки, по осі ординат – кількість випадків на 100 тисяч населення

Загальна захворюваність на Сумщині в цілому перевищує загальноукраїнські показники, що ілюструє рисунок 3.3. За період з 2014 по 2019 роки в Україні та Сумській області не зареєстровано тенденції до зниження чи підвищення захворюваності.

Коливання показника перебуває у межах 10%. Варто відзначити, що виключеннями стали 2020 та 2021 роки, коли в Україні та Сумській області спостерігались стрімкий спад та підйом захворюваності відповідно, що, вірогідно, пов'язано з пандемією COVID 19.

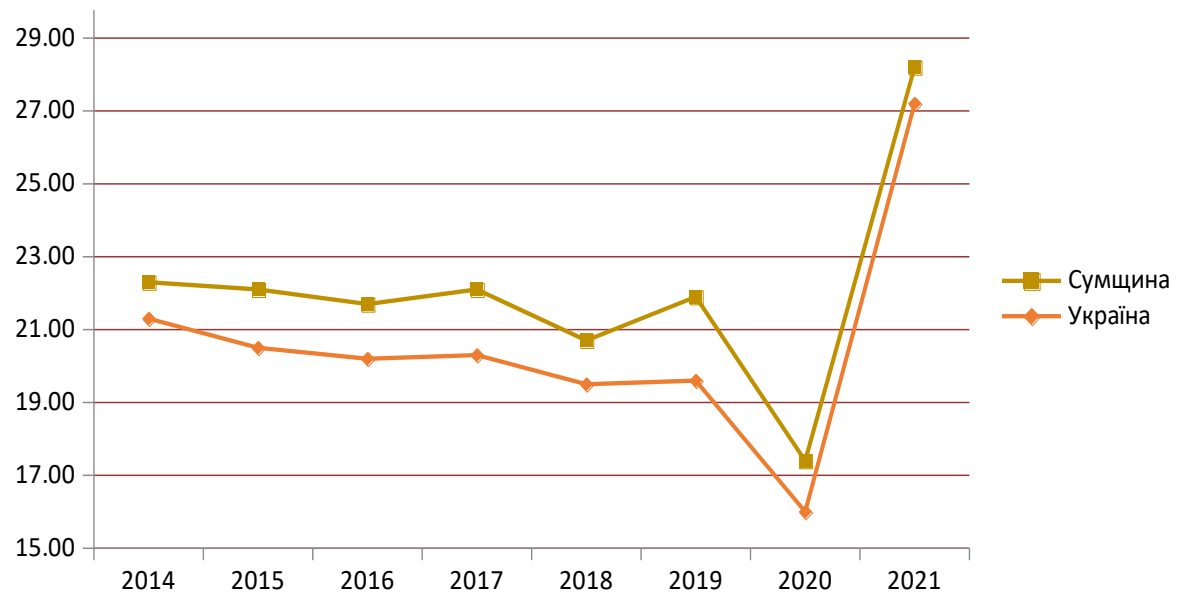


Рисунок 3.3 – Порівняння загальних показників захворюваності на рак легень серед жителів Сумської області та України за період з 2014 по 2021 рр. По осі абсцис – роки, по осі ординат – кількість випадків на 100 тисяч населення

Порівняльний аналіз захворюваності на рак легень по районах Сумської області представлено в табл. 3.3.

Захворюваність по районах в цілому відповідає середнім показникам по області. Але можна виділити райони з найбільшим показником захворюваності – Буринський, Лебединський, Глухівський та найменшим – Середино-Будський, Тростянецький, Шосткинський, Конотопський. Показники Буринського району перевищують загальноукраїнські у 3,4 рази, а обласні у 3,2 рази.

Таблиця 3.3 – Рівень захворюваності на рак легень по районах Сумської області за період з 2014 по 2020 роки

Район/місто	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	В середньому	Стандартне відхилення
Білопільський	29,1	54,9	47,6	38,0	46,5	43,1	29,2	44,7	10,00
Буринський	69,0	89,8	43,9	36,5	95,0	93,3	82,7	70,6	20,97

Продовження табл. 3.3.

Район/місто	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	В середньому	Стандартне відхилення
В.Писарівський	44,8	55,9	41,3	47,1	48,2	38,4	22,6	44,8	11,06
Глухівський	67,2	50,5	52,9	39,3	63,3	38,5	13,1	49,2	16,87
Конотопський	27,8	34,6	40,7	30,1	34,6	42,7	24,2	35,0	6,23
Краснопільський	23,8	27,5	62,6	52,6	24,8	25,3	47,9	38,8	13,48
Кролевецький	45,7	43,8	44,3	55,3	47,9	46,0	30,2	47,8	15,70
Лебединський	63,8	49,4	32,6	67,9	37,6	56,3	50,3	49,8	10,78
Л.Долинський	10,2	67,4	42,1	74,6	21,6	32,9	22,4	41,0	20,84
Недригайлівський	39,6	56,2	44,6	53,4	20,9	38,3	34,7	46,9	14,68
Охтирський	54,5	41,4	55,1	52,6	50,4	59,1	36,1	47,3	8,00
Путівльський	59,4	46,1	39,5	40,0	29,5	37,6	26,7	37,1	10,98
Роменський	39,5	45,5	51,7	48,1	40,4	51,0	54,8	47,6	5,79
С. Будський	17,6	5,9	12,0	30,4	12,3	43,7	25,4	27,3	17,85
Сумський	47,7	35,2	49,5	30,1	33,4	51,3	35,5	43,2	8,84
Тростянецький	30,2	50,1	39,7	45,8	28,9	23,5	20,8	34,3	10,16
Шосткинський	34,0	26,2	32,6	31,8	35,3	29,4	23,4	31,8	4,82
Ямпільський	40,2	36,8	4,1	46,2	42,5	56,4	22,1	38,5	15,21
м.Суми	39,5	38,0	36,0	39,6	40,5	39,5	40,1	41,0	3,87

Завдяки даним GLOBOCAN нами проведена порівняльна характеристика показників захворюваності на рак легень за 2012 та 2020 роки по світу. До уваги бралися 10 регіонів з найбільшою поширеністю цього захворювання: Центральна та Східна Європа, Східна Азія, Південна Європа, Північна Америка, Західна Європа, Мікронезія/Полінезія, Західна Азія, Північна Європа, Австралія/Нова Зеландія та Південно-Східна Азія.

Якщо порівнювати 2012 та 2020 роки, то значне зниження захворюваності на рак легень спостерігається лише в Північній Америці. Навпаки, негативну динаміку демонструють Мікронезія/Полінезія, а особливо Західна Азія, де показники у 2020 році збільшилися більш ніж у 2 рази у порівнянні з 2012 роком (рис. 3.4) [140].

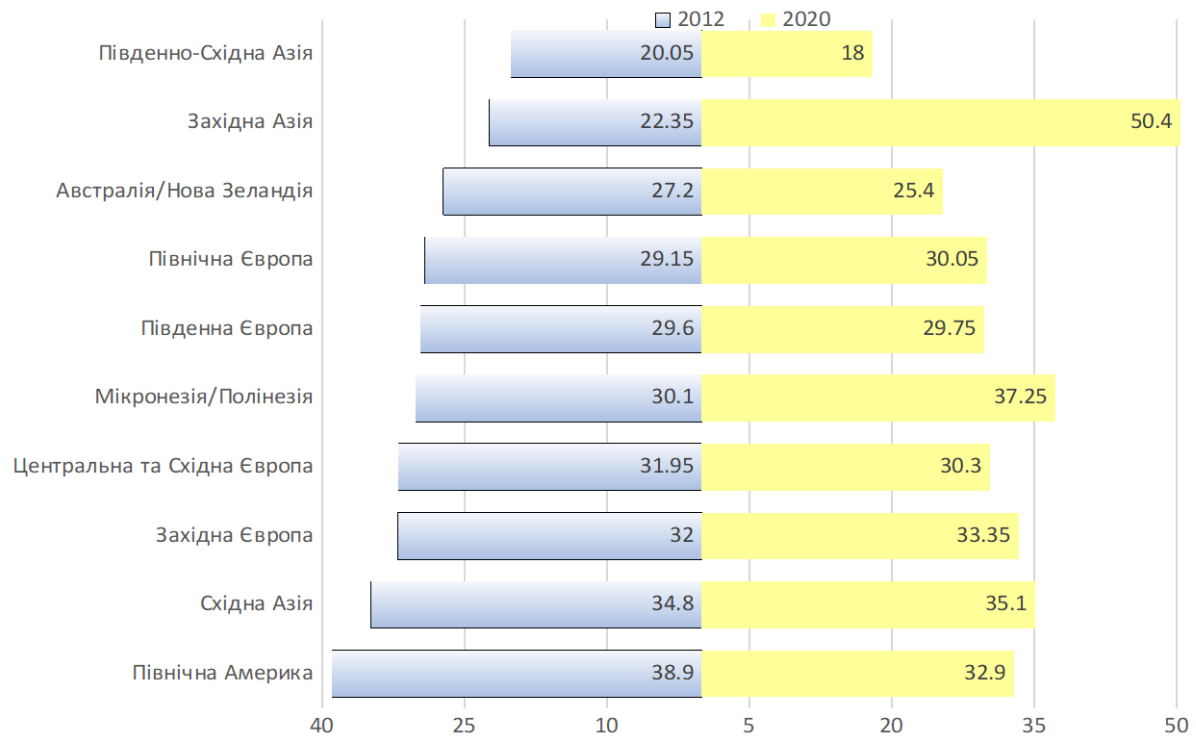


Рисунок 3.4 – Порівняння показників загальної захворюваності на рак легень у основних регіонах світу в 2012 та 2020 роках

Ситуація в Україні відрізняється від даних, які вказані в GLOBOCAN. Україна відноситься до Східної Європи, де показники захворюваності на рак легень серед чоловіків є найвищим у світі. Проте, порівнюючи загальну захворюваність як серед чоловіків, так і серед жінок, бачимо, захворюваність по Україні та Сумщині за 2020 рік майже вдвічі нижча від показників Східної Європи (16,0 та 17,4 проти 30,3 на 100 тис. населення відповідно) [1, 133-139].

Жінки, що найчастіше хворіють на рак легень, проживають переважно в Північній Америці, Північній Європі та Австралії/Новій Зеландії. До того ж у Північній Америці показники захворюваності практично такі ж, як і у чоловіків, а у Північній Європі та Австралії/Новій Зеландії лише дещо їм поступаються. Захворюваність серед жінок Західної Азії, Центральної та Східної Європи, навпаки, у декілька разів нижча у порівнянні з чоловіками. До того ж, стрибок захворюваності у Західній Азії у 2020 році проти 2012 року (22,35 проти 50,4 на 100 тис. населення) майже не відобразився на жіночих показниках (7,1 проти 8,7 на 100 тис. населення) (рис. 3.5) [140].



Рисунок 3.5 – Порівняння показників захворюваності на рак легень серед жінок у основних регіонах світу в 2012 та 2020 роках

Ще одним завданням нашого дослідження було встановлення статеві-вікових характеристик пацієнтів, що хворіють на рак легень. Вікова структура захворюваності на рак легень серед жіночого та чоловічого населення України за період з 2014 по 2021 роки представлена на рис. 3.6.

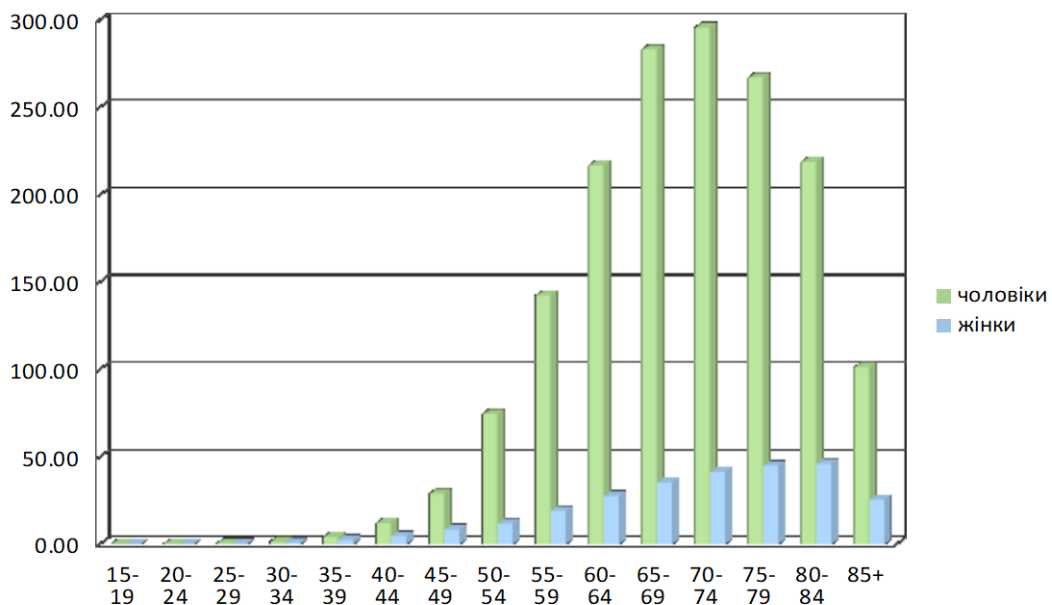


Рисунок 3.6 – Вікова структура захворюваності на рак легень серед жіночого та чоловічого населення України за період з 2014 по 2021 рр. По осі абсцис – вікові категорії населення, по осі ординат – кількість випадків на 100 тисяч населення

Аналізуючи графік, можна стверджувати, що захворюваність на рак легень серед жіночого населення поступово збільшується після 50 років і досягає свого піку у віковій категорії 70 – 84 роки, після чого стрімко знижується майже вдвічі.

Захворюваність серед чоловіків починає збільшуватися значно раніше. Приріст починається з 40 років і досягає свого піку у віковій категорії 65 – 74 роки, після чого поступово йде на спад. Загалом можна стверджувати, що високі показники захворюваності спостерігаються серед чоловіків вікової категорії 60 – 84 роки.

Порівнюючи віковий розподіл захворюваності на рак легень чоловічого та жіночого населення України можна стверджувати, що чоловіки починають хворіти у більш молодому віці у порівнянні з жінками. Спільним для представників обох статей є різке зниження захворюваності у осіб категорії 85+. Однак варто відмітити, що у жінок ріст захворюваності відбувається більш поступово.

Вікова структура смертності від раку легень серед чоловічого та жіночого населення України за період з 2014 по 2021 роки представлена на рис. 3.7.

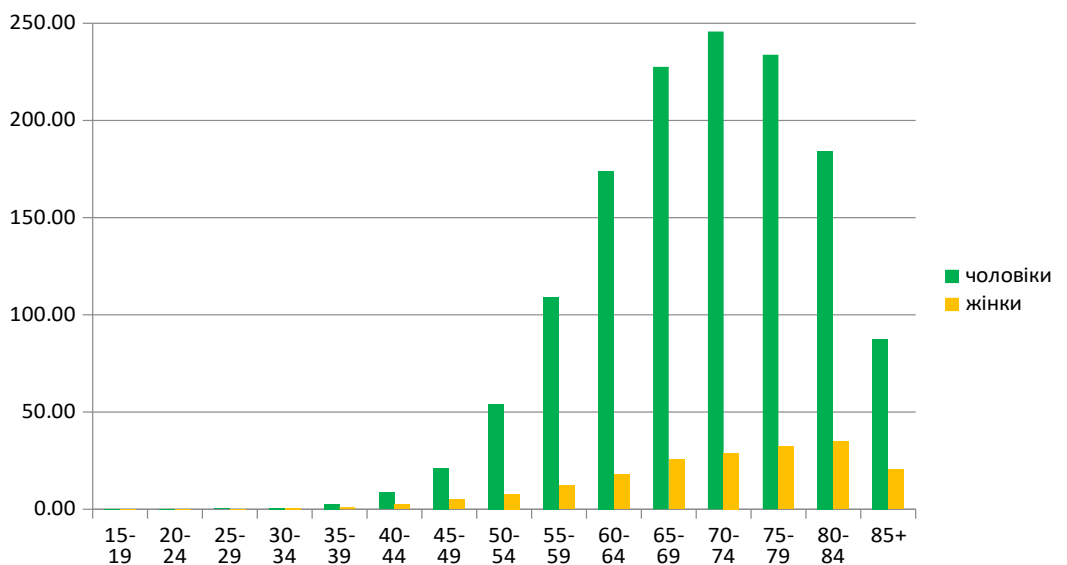


Рисунок 3.7 – Вікова структура смертності від раку легень серед чоловічого та жіночого населення України за період з 2014 по 2021 рр. По осі абсцис – вікові категорії населення, по осі ординат – кількість випадків на 100 тисяч населення

В цілому, вікова структура смертності відповідає віковій структурі захворюваності як для жіночого, так і для чоловічого населення. Як для жінок так і для чоловіків смертність з віком зростає, проте після 85+ років спостерігається її значне зниження. Пік смертності для чоловіків припадає на віковий проміжок 70 – 74 роки, тоді як для жінок складає 80 – 84 роки. Крім того, висока смертність у чоловіків також спостерігається у вікові періоди 65 – 69 та 75 – 79 років, у жінок 65 – 79 років.

Окремо варто відмітити, що не зважаючи на схожість тенденцій у динаміці захворюваності та смертності серед жіночого та чоловічого населення, кількісні показники серед чоловічого населення значно переважають [141].

Аналізуючи стадійність раку легень, варто відмітити, що в Сумській області показник раннього виявлення раку легень (I-II стадія) значно перевищує середньоукраїнський (40,23 % проти 22,4 % відповідно), що в свою чергу призводить до зниження частоти виявлення занедбаних форм (пацієнти з IV стадією) – 22,1 % проти 35,15 %. Варто відзначити, що до уваги бралися показники за період з 2014 по 2021 роки (рис. 3.8).

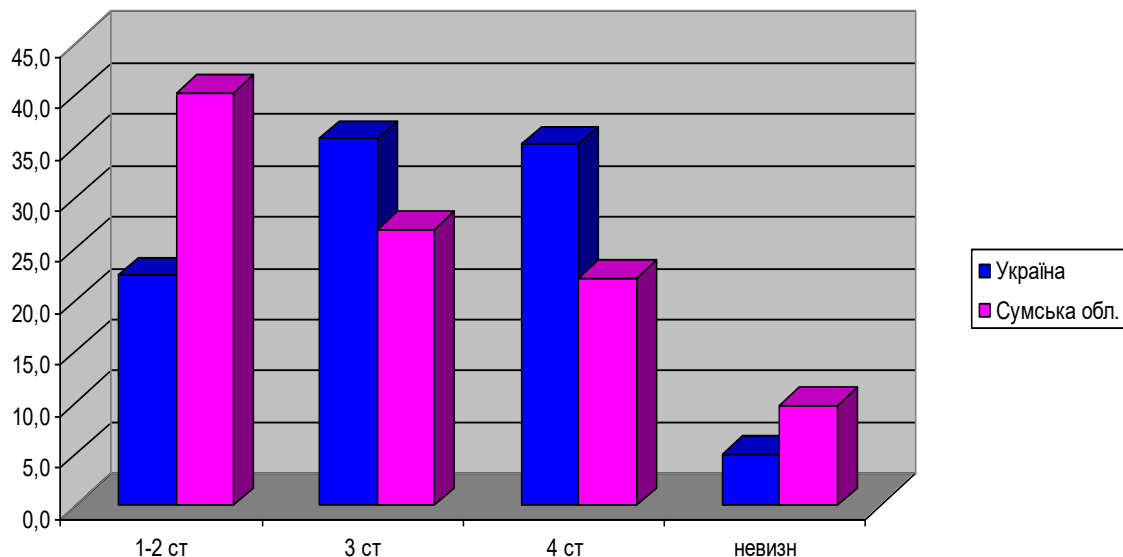


Рисунок 3.8 – Порівняння показників стадійності пухлинного процесу серед числа вперше виявлених випадків раку легень в Україні та Сумській області в середньому за період 2014- 2021. Вісь ординат – відсоток вперше виявлених пацієнтів з раком легень, вісь абсцис – стадія захворювання

Вочевидь, через раннє виявлення раку легень у популяції Сумської області середня однорічна виживаність краще, тоді як смертність до 1 року нижча за середньоукраїнську (46,2 % проти 55,7 %) (рис. 3.9). Виявлення раку легень на профоглядах в Сумській області перевищує середньоукраїнський показник та є найвищим в Україні (25,03 % проти 17,4 %).

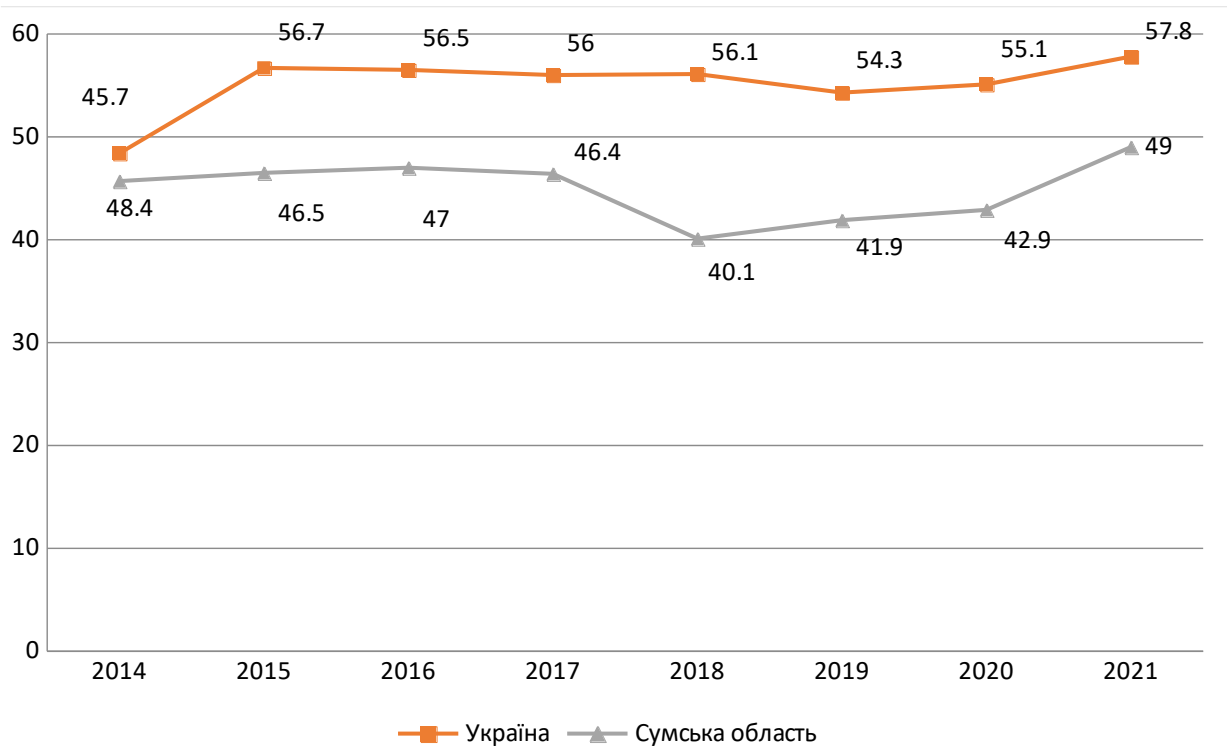


Рисунок 3.9 – Порівняння показників смертності до 1 року у хворих на рак легень в Україні та Сумській області протягом 2014–2021 років. Вісь ординат – відсоток від числа вперше виявлених пацієнтів з раком легень, вісь абсцис – роки

Показник морфологічної верифікації діагнозу в Сумській області поступається середньоукраїнському і складає 51,2% проти 59,6%. Однак, показник охоплення спеціалізованим лікуванням перевищує середньоукраїнський (47,95% проти 41,15% відповідно) [142].

Таким чином, нами були проаналізовані епідеміологічні характеристики РЛ в Україні та у Сумській області. Були виявлені тренди у динаміці захворюваності та смертності від раку легень в залежності від статі та віку. В результаті було визначено, що показники захворюваності та смертності в

Сумській області перевищують загальноукраїнські значення. Також було виявлено, що жінки починають хворіти на рак легень пізніше за чоловіків, однак після 85+ років захворюваність серед обох статей йде на спад. Не зважаючи на схожість тенденцій у динаміці захворюваності та смертності серед жіночого та чоловічого населення, кількісні показники серед чоловічого населення значно переважають.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Смородська О. М., Москаленко Ю. В., Винниченко І. О., Привалова А. О., Костюченко В. В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021;2(18):116-123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116 [140].

2. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Sex – age characteristics of morbidity and mortality in patients with non-small cell lung cancer in Ukraine. Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference. Lisbon, Portugal. Pp. 154-156. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/science-trends-and-modern-methods-of-solving-problems/> [141].

3. Smorodska O., Moskalenko Yu, Vynnychenko I., Moskalenko R. Epidemiological features of lung cancer in Sumy region. *Biomedical perspectives; International Medical Conference; October 16-18, 2019; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2019. p. 137* [142].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження

Всі 104 досліджених зразки пухлинної тканини належали до недрібноклітинного раку легень. Після проведеного гістологічного дослідження, розподіл зразків був наступним: плоскоклітинний рак – 60, аденокарциноми – 36, крупноклітинний та аденосквамозний рак – по 4 випадки.

Аденокарцинома характеризувалася атиповими залозистими структурами, які інфільтрували інтерстиціальну легеневу тканину. Пухлинні клітини, що склалися із залозистих і псевдозалозистих структур, мали ознаки клітинної атипії. Деякі пухлини мали папілярний малюнок і містили муцин (рис. 4.1 А). Загалом, аденокарциноми легень мали різні гістологічні типи росту, включаючи ацинарні, солідні, лепідні (раніше мали назву бронхоальвеолярних), крібриформні. Аденокарциноми легень також мали різний рівень градації (диференціювання) тканини: від високодиференційованих до низькодиференційованих. Рівень диференціювання пухлини оцінювався за ознаками клітинного атипізму, станом цитоплазми, ядерця, збереженістю подібності до нормальних структур, стромальною реакцією та запальною інфільтрацією. Більшість зразків відносилася до помірнодиференційованих пухлин.

Мікроскопічно плоскоклітинний рак легень представлений шарами плоского епітелію з клітинною атипією: поліморфізмом клітин і ядер, гіперхроматією ядер, патологічними мітозами. Як правило, пухлина складається з солідних ділянок з чіткими міжклітинними та міжшаровими з'єднаннями. Це є характерною ознакою диференційованих форм плоскоклітинного раку, окрім цього часто наявний кератин у вигляді округлих рогових утворень – так званих «ракових перлин».

Плоскоклітинний рак низької диференціації характеризувався дифузним розташуванням пухлинних клітин без утворення тісних зв'язків між клітинами, наявністю ділянок некрозу, вираженою атипією мноморфних пухлинних клітин (рис. 4.1 В).

Плеоморфний або крупноклітинний рак легень складався з великих полігональних клітин з вакуолізованими ядрами і чіткою клітинною атипією, псевдосаркоматозної строми (рис. 4.1 С). Великі клітини поліморфні, поєднуються з веретеноподібними клітинами, мають високу мітотичну активність. У пухлинній тканині з частото виявляються крововиливи та некротичні ділянки. Також іноді присутні ділянки пухлини, які відповідають типовій аденокарциномі або плоскоклітинному раку.

Аденосквамозний рак містив ознаки плоскоклітинного раку та аденокарциноми (рис. 4.1 D). Як правило, кількість кожного компоненту (залозистого або плоскоклітинного) завжди більше 5-10% серед пухлинної тканини. Чітка розмежування між компонентами відсутнє, вони перебувають у змішаному стані. Поліморфізм і мітотична активність пухлинних клітин аденосквамозного раку високі.

Ступінь гістологічної диференціації пухлин мав наступний розподіл: високодиференційований рак – 10, помірно диференційований – 68, низькодиференційований – 24 випадки. Лімфоваскулярна інвазія визначалася у 10 пацієнтів.

ІГХ дослідження на PD-L1, Ki-67, p53 виконували для усієї досліджуваної групи пацієнтів. Експресію ALK та EGFR визначали лише для тих зразків, які належали до аденокарцином. Результати ІГХ відображені в табл. 2.3. На рисунках 4.2 - 4.6 представлені мікропрепарати з відповідними маркерами.

Окрім того, що PD-L1 виявлявся в пухлинних клітинах раку легень, експресія цього рецептора виявлялася в частині макрофагів, дендритичних клітин, тучних клітин, ендотеліоцитах, Т- і В-лімфоцитів. Експресія PD-L1 оцінювалася лише в пухлинних клітинах за умов повного або часткового

зabarвлення мембрани різної інтенсивності (рис. 4.2 С-Ф). Цитоплазматичне забарвлення клітин, міжклітинної речовини, некротичних мас не враховувалося. Сильна експресія PD-L1 рецепторів відповідала позитивному забарвленню $\geq 50\%$ пухлинних клітин у полі зору (рис. 4.2. Е-Ф), помірна експресія – 1-49% пухлинних клітин, негативна – $\leq 1\%$ клітин (рис. 4.2. А-В).

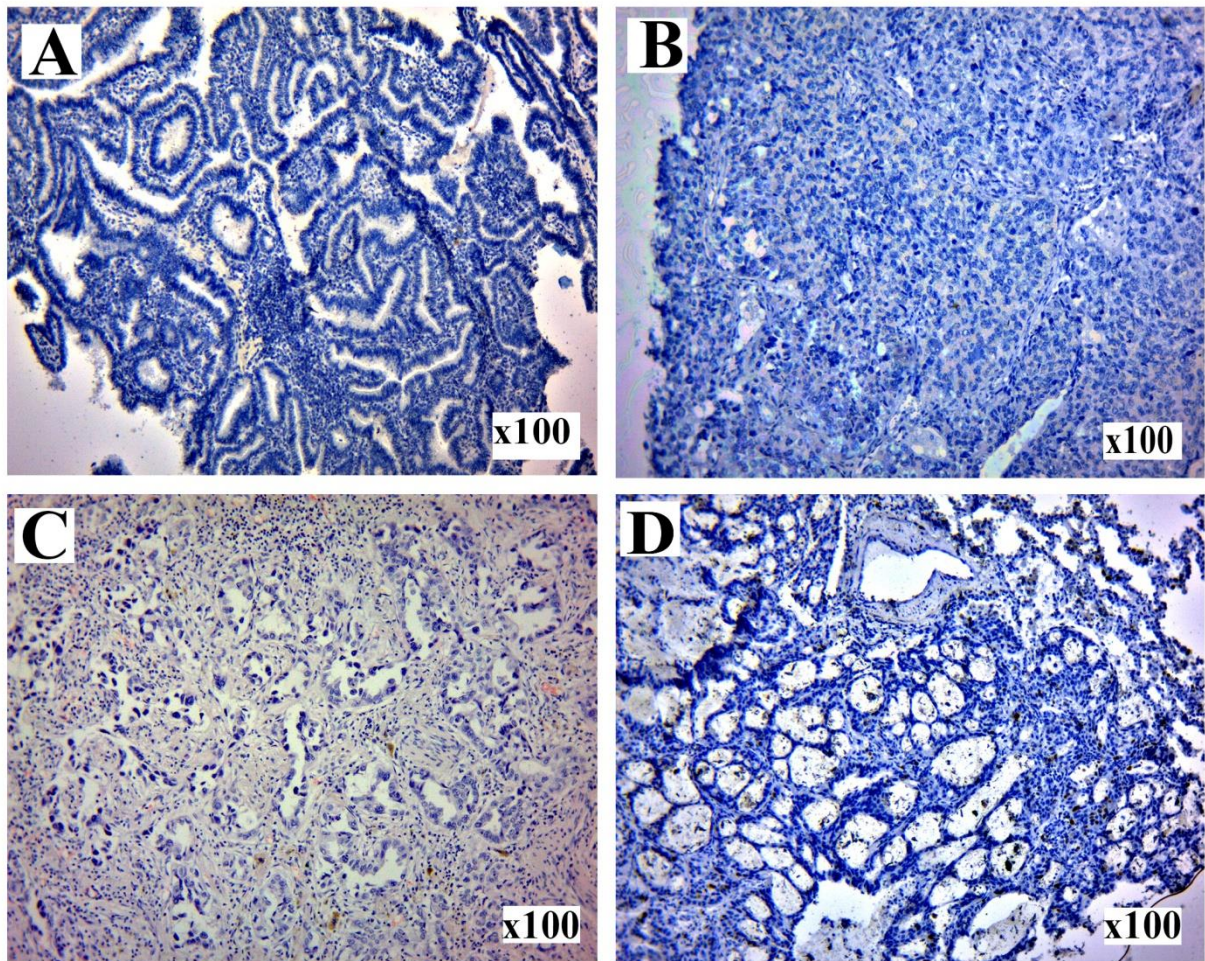


Рисунок – 4.1. Гістологічне дослідження пухлинної тканини раку легень, забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. А – аденокарцинома легенів мікропапілярної будови, В – плоскоклітинний рак легенів, С – великоклітинний (плеоморфний) рак легенів, D – мікрофото аденосквамозного раку легенів

EGFR, на відміну від PD-L1, окрім мембранного забарвлення, оцінюється також на основі цитоплазматичної експресії у клітинах

аденокарциноми легенів (рис. 4.3 А-Ф). Для підрахунку не залучалися клітини пухлинного мікрооточення, артефактне забарвлення некротичних мас, слизу, сполучнотканиних волокон. Кількість випадків з сильно-позитивною експресією сягала третини досліджуваних аденокарцином.

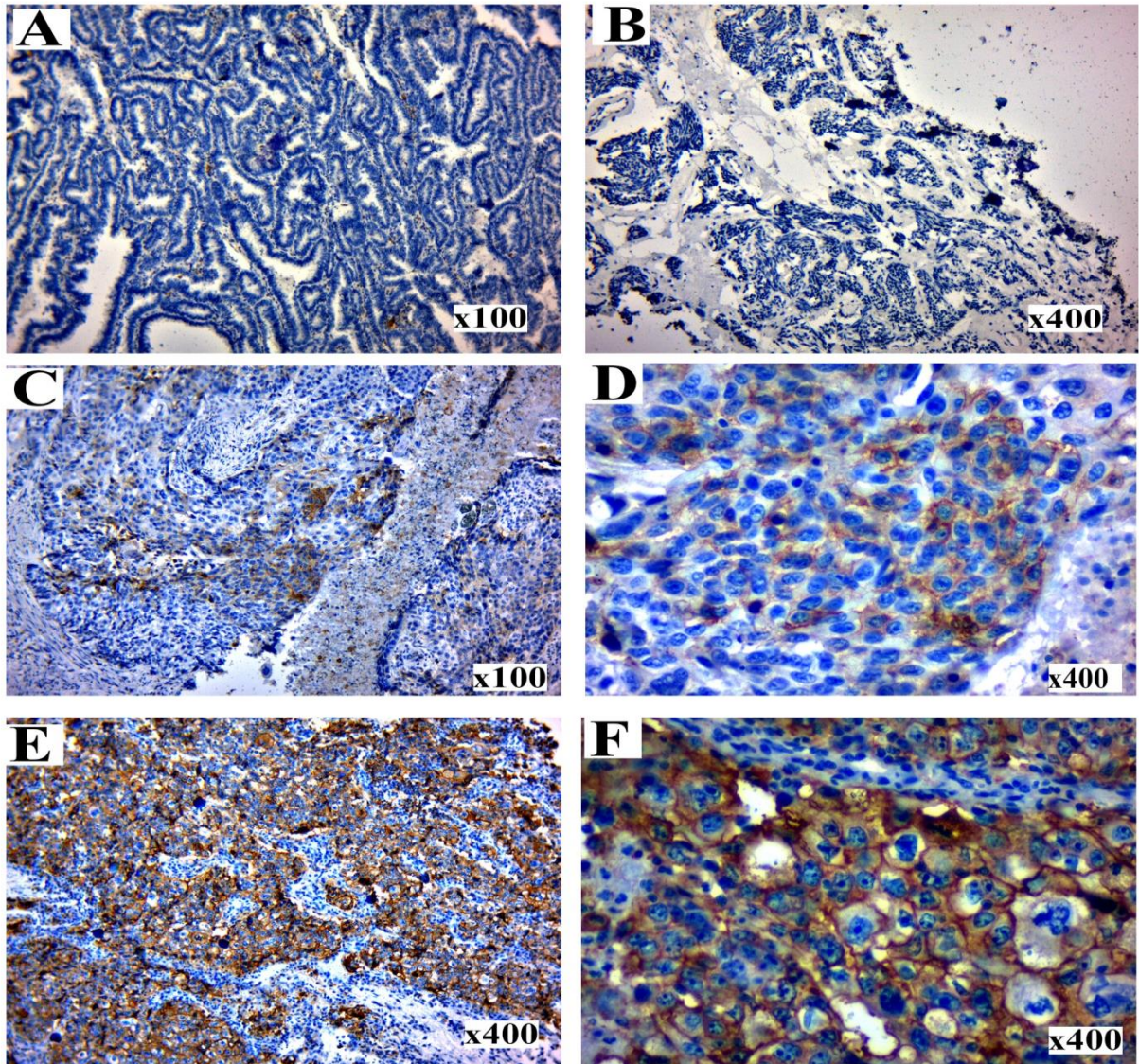


Рисунок 4.2 – Імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини раку легень з антитілами проти PD-L1 з дофарбуванням ядер клітин гематоксиліном Майєра. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. Мікрофото А-В відповідають рівню експресії PD-L рецепторів $\leq 1\%$, С-Д відповідають - 1-49%, Е-Ф - $\geq 50\%$

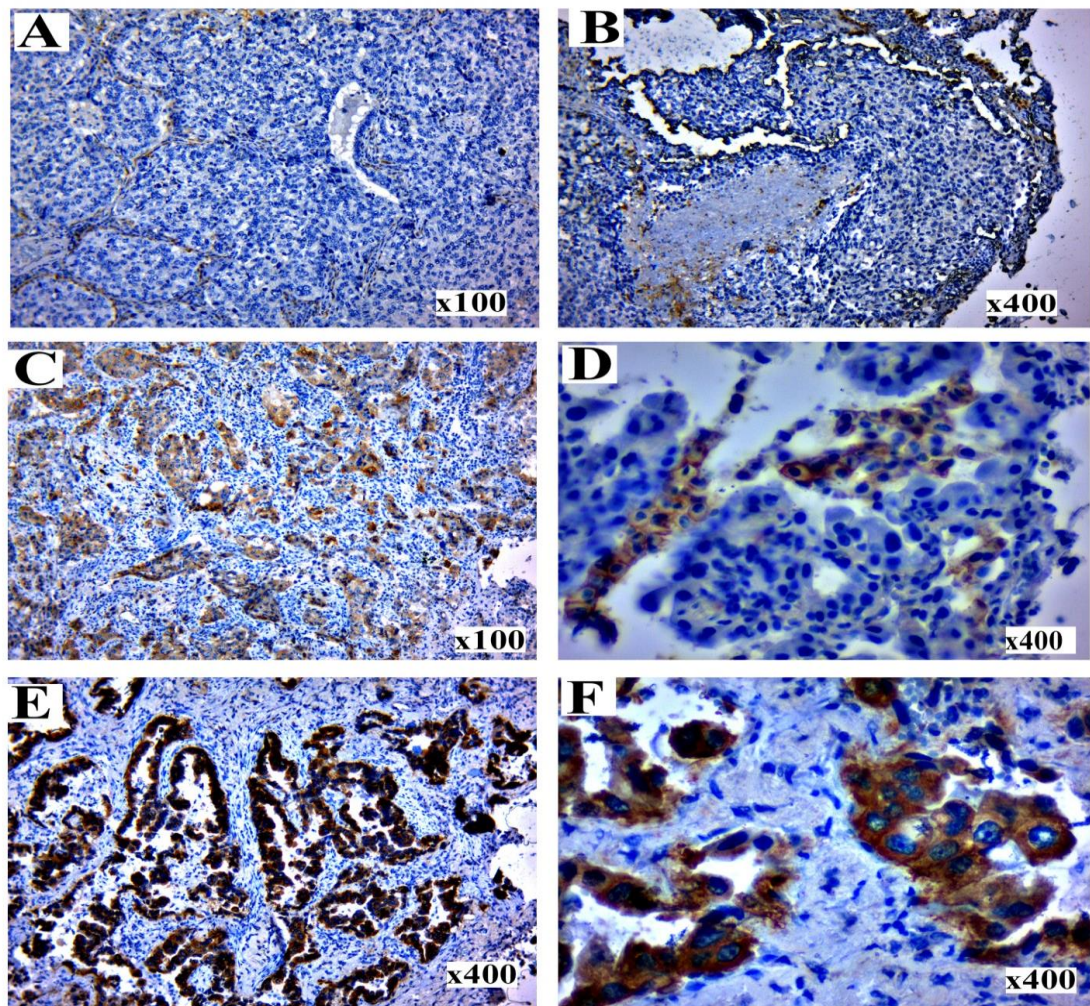


Рисунок 4.3 – Імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини раку легень з антитілами проти EGFR з дофарбуванням ядер клітин гематоксиліном Майєра. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. Мікрофото А-В відповідають рівню експресії EGFR рецепторів 0, С-Д відповідають – 2+, Е-Ф – 3+

Позитивна експресія ALK у зразків тканини аденокарциноми легенів проявлялася у вигляді цитоплазматичного забарвлення пухлинних клітин у формі грудок всередині цитоплазми та/або з залученням мембранного компоненту (рис. 4.4). При оцінюванні виключалися псевдопозитивні забарвлення слизу та слизовмісних клітин, некротичних мас, неспецифічна мембранна реакція апікальних частин клітин. Незважаючи на доволі високе

фонове забарвлення, яке виявлялося серед досліджуваних зразків раку легень, істинно позитивних випадків було лише 4.

Експресія білка Ki-67 у пухлинних клітинах раку легень оцінювалася за ядерною локалізацією у разі позитивного фарбування (рис. 4.5). Відповідно, у ході оцінювання позитивні реакції у ядрах клітин пухлинного мікрооточення (переважно лімфоцитів) ігнорувалися.

Експресія білка p53 легко ідентифікувалася у ядрах пухлинних клітин (рис. 4.6). Спостерігалось доволі часто поєднання з низькодиференційованими пухлинами та вираженими проявами клітинної атипії.

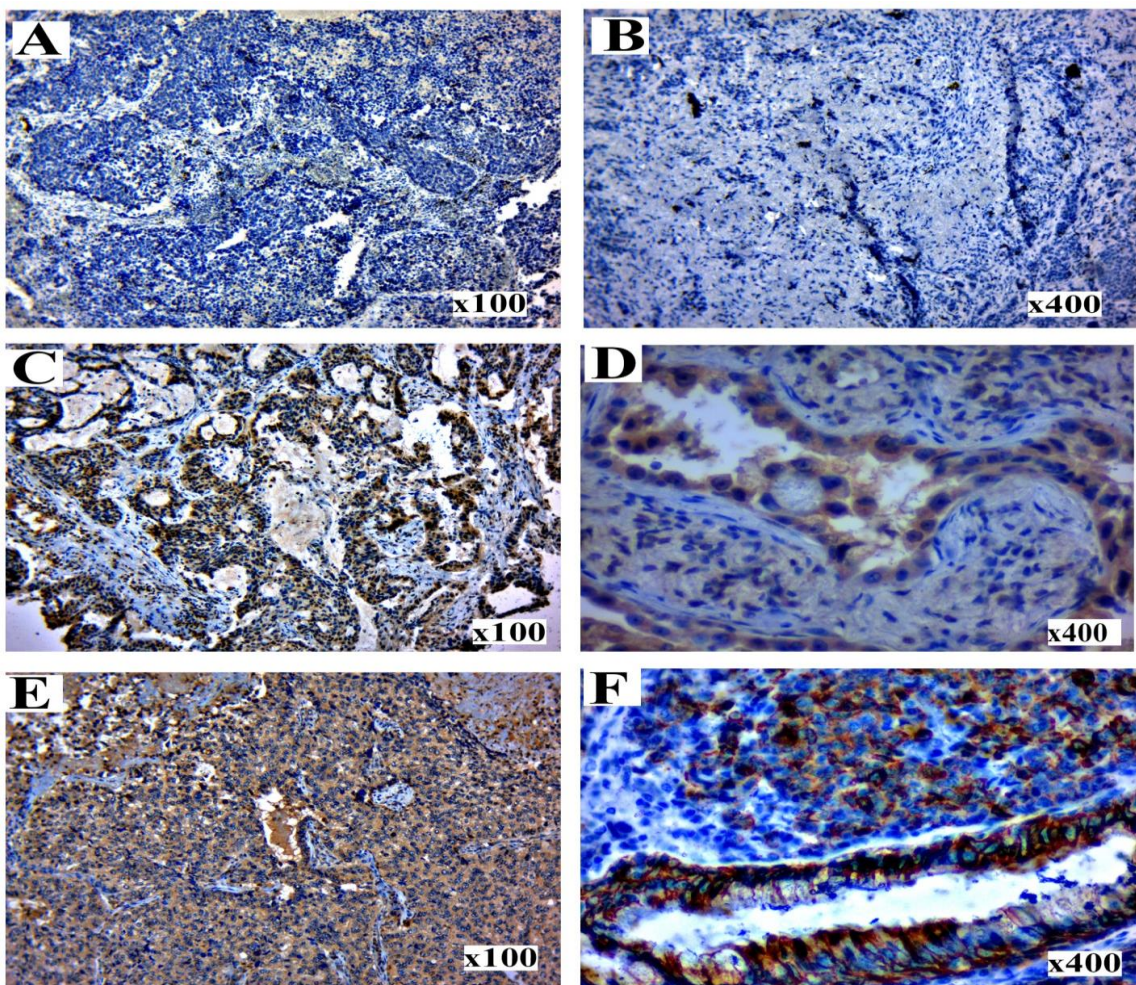


Рисунок 4.4 – Імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини раку легень з антитілами проти ALK1 з дофарбуванням ядер клітин гематоксилином Майєра. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. Мікрофото А-В відповідають рівню експресії ALK1 - 0, С-Д відповідають – 2+, Е-Ф – 3+

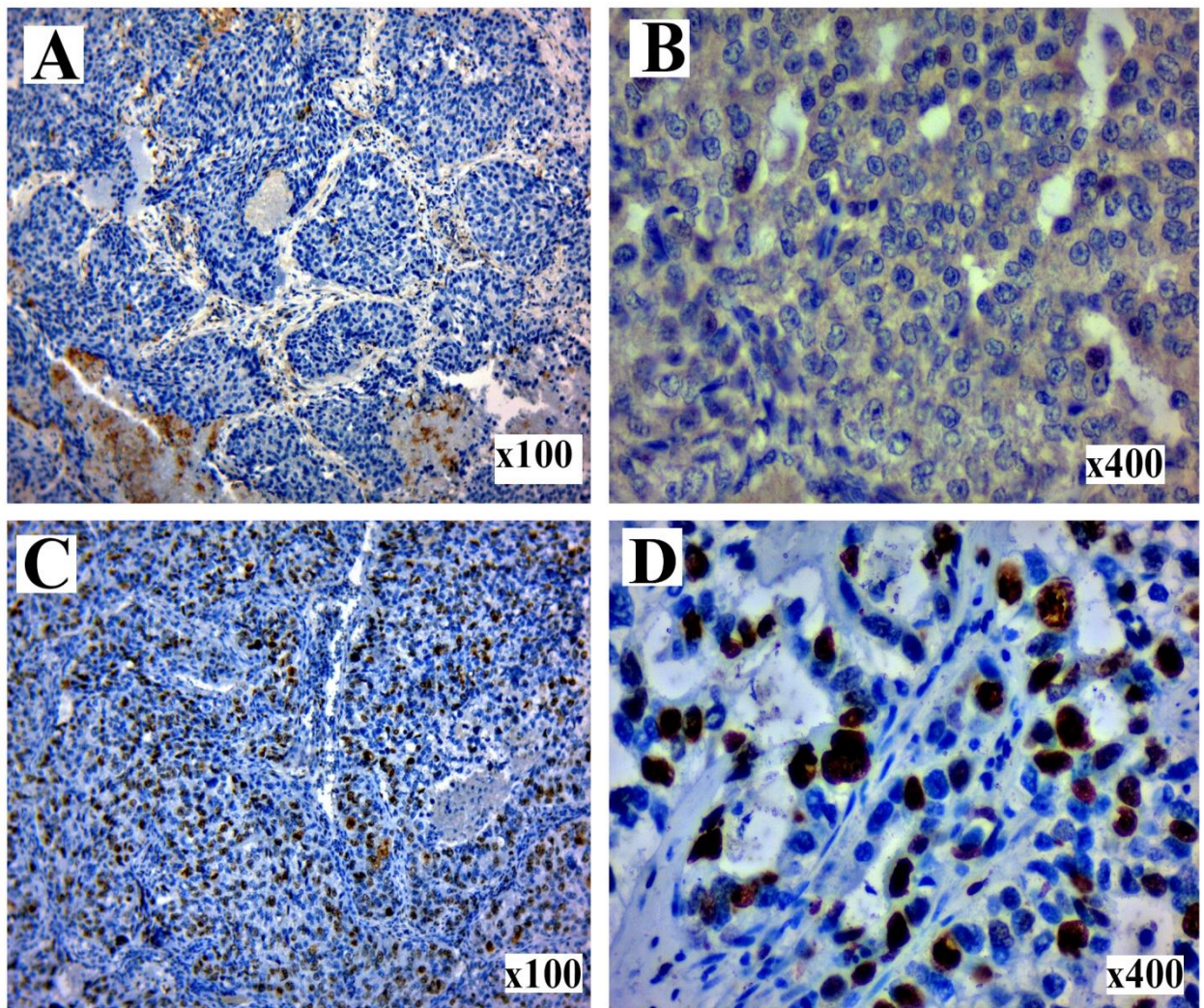


Рисунок 4.5 – Імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини раку легень з антитілами проти Ki-67 з дофарбуванням ядер клітин гематоксилином Майєра. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. Мікрофото А-В відповідають рівню експресії Ki-67 $\leq 10\%$, С-Д відповідають експресії Ki-67 $> 10\%$

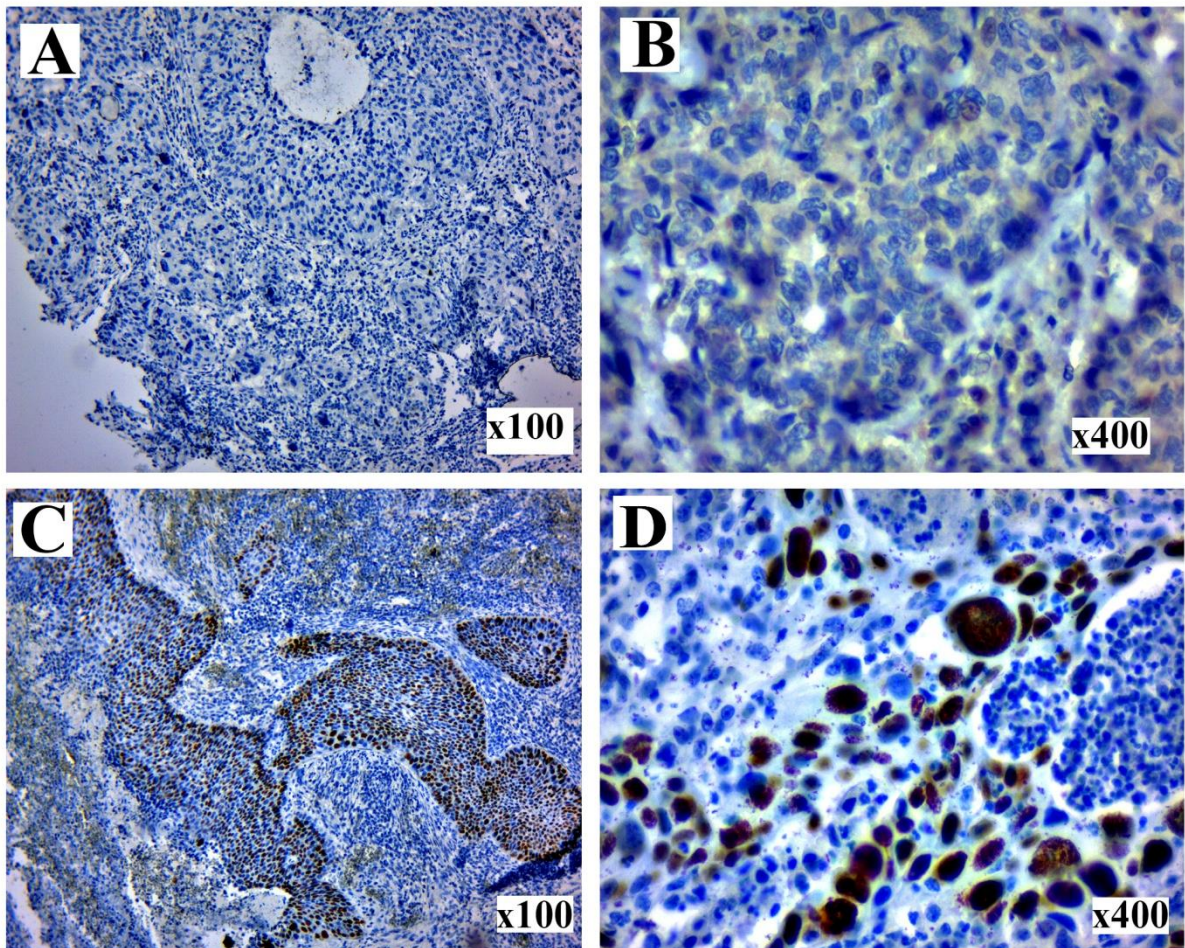


Рисунок 4.6 – Імуногістохімічне дослідження пухлинної тканини раку легень з антитілами проти p53 з дофарбуванням ядер клітин гематоксиліном Майєра. Збільшення вказано у нижньому правому куті зображення. Мікрофото А-В відповідають рівню експресії p53 $\leq 5\%$, С-Д відповідають експресії p53 $> 5\%$

Результати спостереження за пацієнтами

Середня тривалість періоду спостереження склала 40 місяців (інтервал від 36 до 84 місяців). За цей період рецидив захворювання стався у 42 (40,4 %) пацієнтів, 38 (90,5 %) із них померли. Ще 4 (9,5 %) осіб померло внаслідок інших причин. Показник безрецидивної виживаності становив 58,8% (рис. 4.7).

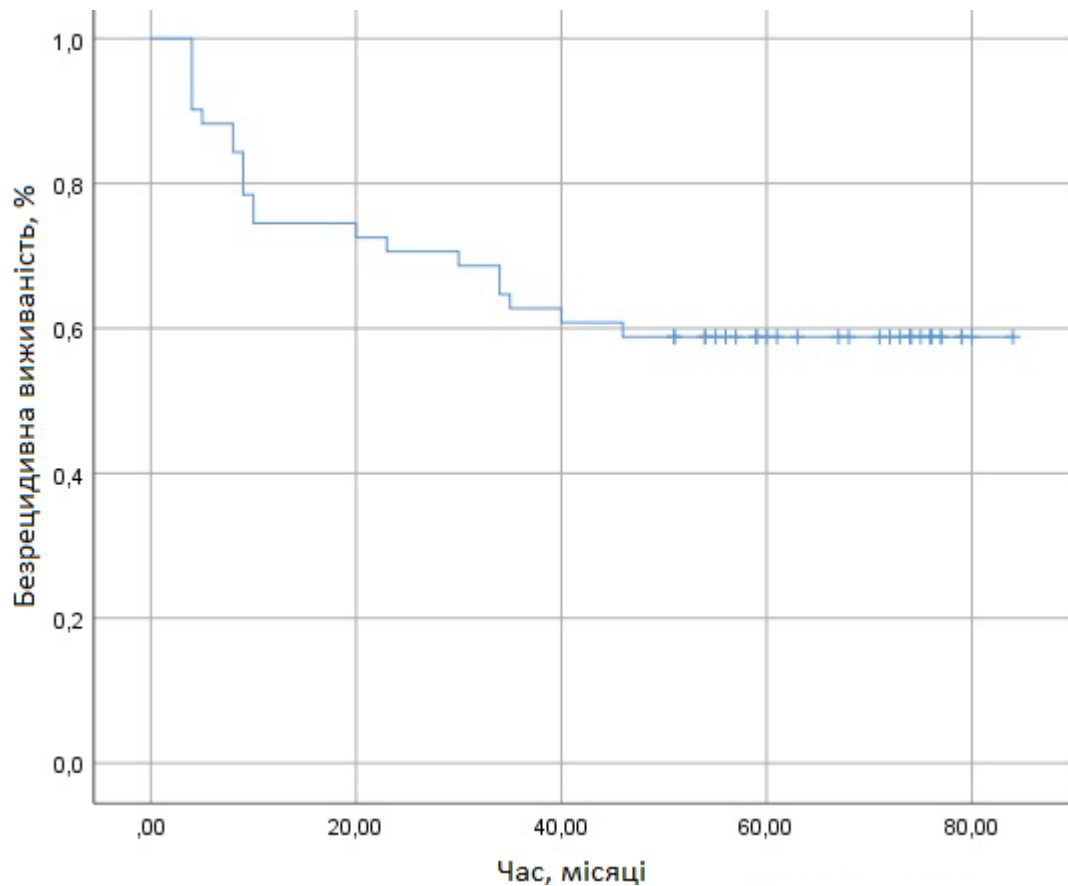


Рисунок 4.7 – Крива Каплана-Майєра, що показує безрецидивну виживаність у хворих на рак легень з ІВ-ІІІА стадією після радикального хірургічного лікування та ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії

Для оцінювання ризику виникнення рецидиву недрібноклітинного раку легень у пацієнтів, яким було виконано радикальне хірургічне втручання та ад'ювантна хіміо- чи хіміопроменева терапія використовували регресію Кокса, моноваріантний та багатоваріантний аналіз. Факторами ризику рецидиву вважалися вік пацієнтів, стать, статус паління, стадія захворювання, категорія Т, категорія N, розмір пухлини, сімейний статус та ECOG, гістологічний варіант пухлини, ступінь диференціювання, лімфоваскулярна інвазія, оперативне втручання, а також імуногістохімічні маркери PD-L1, Ki67, p53 та EGFR, ALK (лише для аденокарцином).

Однофакторний регресійний аналіз Кокса показав, що стать, категорія Т, категорія N, гістологічна диференціація та статус куріння були суттєво пов'язані із загальним рецидивом. Багатофакторний регресійний аналіз Кокса

визначив категорію Т, гістологічну диференціацію та статус куріння як незалежні предиктори рецидиву. Результати дослідження наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Результати моноваріантного та багатоваріантного аналізу регресії Кокса і ступінь впливу факторів ризику на настання рецидиву раку легень

Фактори ризику	Моноваріантний аналіз		Багатоваріантний аналіз	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Вік	1.1 (0.54–2.2)	0.79		
Стать	2.5 (1.1–5.4)	0.023	0.85 (0.44–1.64)	0.63
Стадія	0.89 (0.55–1.5)	0.65		
Розмір пухлини	0.98 (0.49–2)	0.96		
Категорія Т	0.61 (0.43–0.87)	0.0061	0.50 (0.35–0.72)	0.0001
Категорія N	0.81 (0.61–0.98)	0.016	0.85 (0.61–1.17)	0.33
Ступінь патогістологічної градації	0.49 (0.28–0.84)	0.01	0.44 (0.30–0.64)	0.0001
Гістологічний варіант пухлини	1.2 (0.82–1.8)	0.33		
Лімфоваскулярна інвазія	1.2 (0.76–1.9)	1		
ECOG	0.99 (0.3–3.3)	0.99		
Статус паління	0.38 (0.18–0.82)	0.013	0.44 (0,23–0.81)	0.008
Сімейний статус	1.3 (0.56–2.8)	0.58		
PD-L	0.68 (0.39–1.2)	0.16		
Ki-67	0.98 (0.48–2)	0.97		
p53	1.5 (0.7–3.2)	0.3		
Оперативне втручання	0.86 (0.59–1.3)	0.43		
EGFR	1.2 (0.83–1.8)	0.32		
ALK	0.95 (0.6–1.5)	0.81		

Після цього ми вирішили дослідити частоту рецидивів, що траплялися у пацієнтів з визначеними незалежними предикторами (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Частота рецидиву раку легень у пацієнтів з визначеними незалежними предикторами

Предиктори рецидиву	Загальна кількість пацієнтів (%)	Пацієнти, у яких стався рецидив (%)	P
Категорія T:			
T1	10 (9,6 %)	4 (40%)	>0,05
T2	66 (63,5 %)	26 (39,4%)	<0,05
T3	28 (26,9 %)	12 (42,8%)	<0,05
T4	0	0	
Ступінь патогістологічної градації пухлини:			
Високодиференційована	10 (9,6 %)	2 (20%)	>0,05
Помірно диференційована	68 (65,4 %)	18 (26,4%)	<0,05
Низькодиференційована	26 (25,0 %)	22 (92,3%)	<0,05
Статус щодо паління:			
Теперішній або колишній курець	82 (78,8 %)	36 (43,9%)	<0,05
Не палив ніколи	22 (21,2 %)	6 (27,3%)	<0,05

Наступним завданням нашого дослідження було встановлення часових інтервалів, коли ризик рецидиву захворювання є найвищим. На підставі встановлених незалежних предикторів рецидиву раку легень серед клініко – патологічних характеристик (статус паління, ступінь диференціації пухлини, категорія T) та статистичного методу, заснованого на обробці таблиць дожиття було оцінено функцію ризику рецидиву хвороби. На рис. 4.8 графічно зображений ризик повернення захворювання в залежності від ступеня диференціації пухлини.

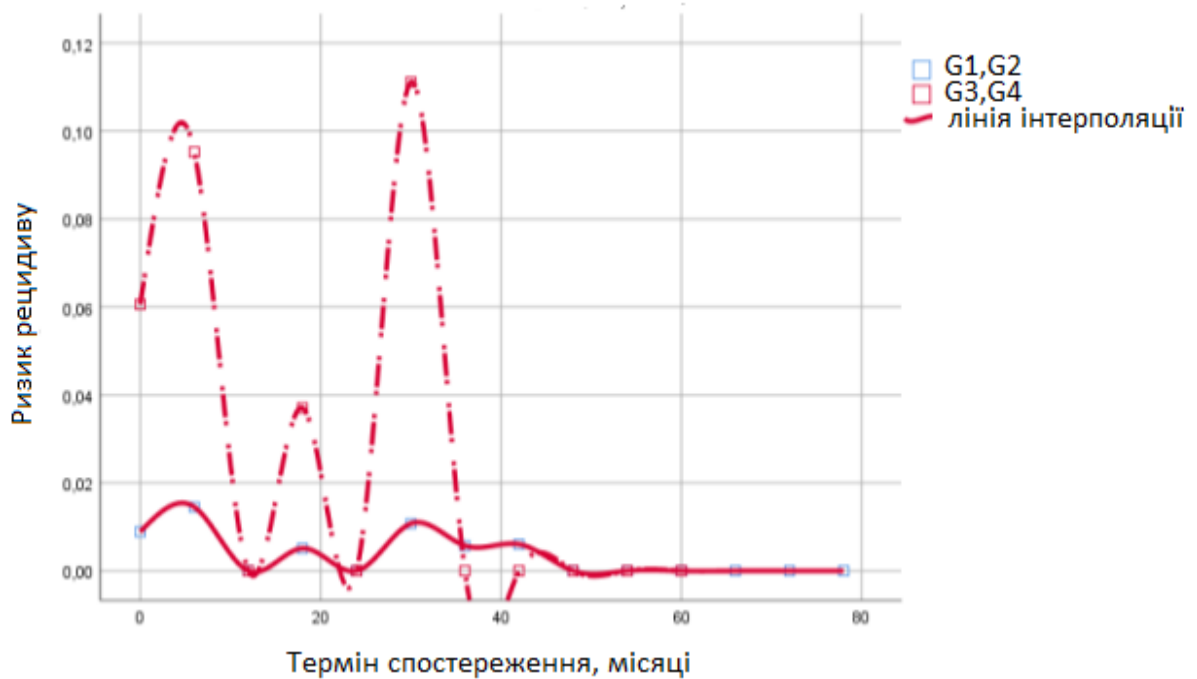


Рисунок 4.8 – Оцінка функції ризику рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів з раком легень в залежності від ступеня диференціації пухлини

Як бачимо з графіку, прослідковується чітка залежність між ступенем ризику рецидиву та ступенем диференціації пухлинної тканини. У випадку високодиференційованих та помірнодиференційованих пухлин (G1, G2) ймовірність повернення хвороби є низькою. Проте, низькодиференційовані та недиференційовані злоякісні новоутворення демонструють високий ризик рецидиву. Можна побачити чіткі піки, коли ймовірність події є навищою: 6, 18 та 30 місяців після проведення радикального хірургічного втручання. При чому з графіку видно, що в часовому проміжку, що відповідає 18 місяцям вірогідність рецидиву нижча ніж у часові проміжки 6 та 30 місяців в 2,5 рази.

Подібна картина спостерігається при порівнянні ризику повернення захворювання в залежності від категорії T (рис. 4.9).

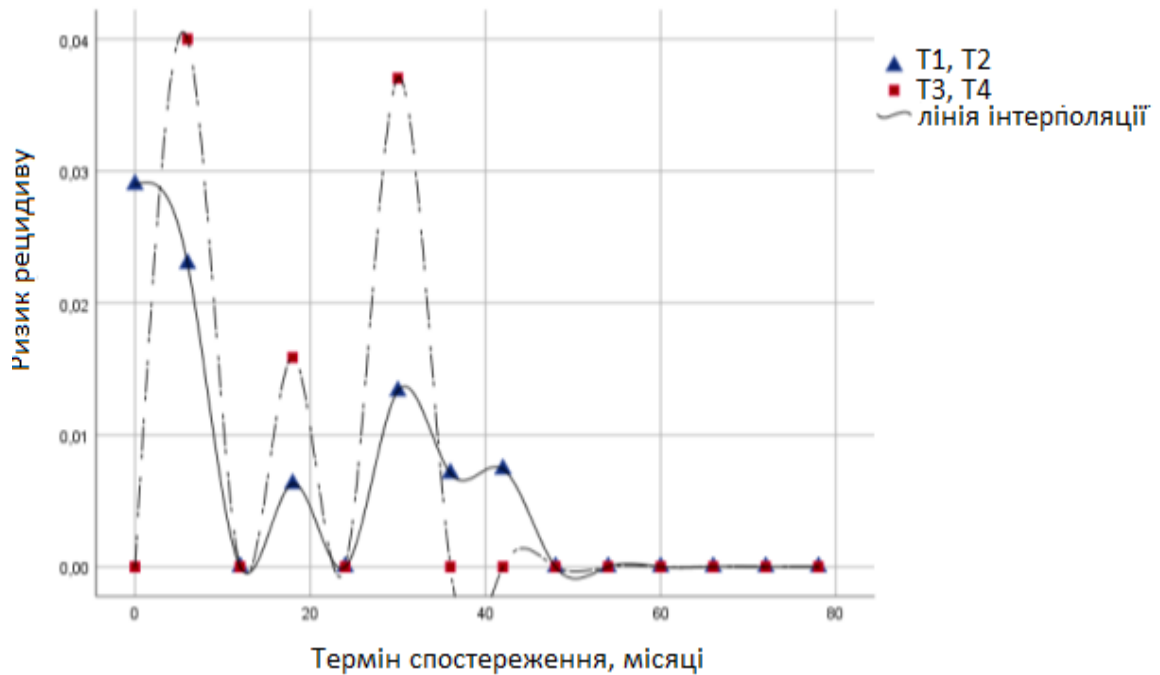


Рисунок 4.9 – Оцінка функції ризику рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів з раком легень в залежності від категорії T

Даний рисунок демонструє, що ймовірність рецидиву хвороби у пацієнтів з категоріями T3 та T4 у 2-3 рази вища, у порівнянні з особами, пухлини котрих відповідають категоріям T1 та T2. Піки найвищої ймовірності події – 6, 18 та 30 місяців після оперативного втручання. Для пацієнтів з категоріями T3 та T4 в часовому проміжку, що відповідає 18 місяцям вірогідність рецидиву нижча ніж у часові проміжки 6 та 30 місяців в 2 рази. Подібна тенденція також спостерігається і для пацієнтів з категоріями T1 та T2, однак у цієї категорії пацієнтів також відмічається додатковий пік у терміни, що відповідають 40 місяцям після радикального лікування.

Досить особливим виявився результат оцінювання функції ризику повернення хвороби в залежності від статусу паління (рис. 4.10).

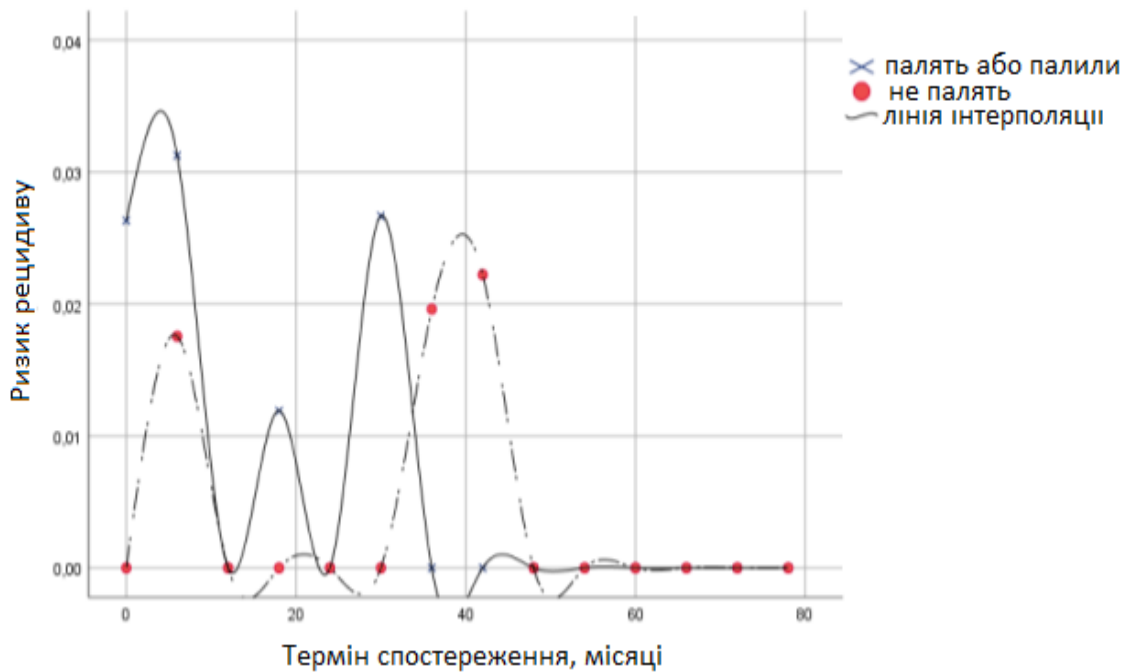


Рисунок 4.10 – Оцінка функції ризику рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів з раком легень в залежності від статусу паління

Як видно з рисунку, для колишніх та нинішніх курців крива неухильно продовжує демонструвати піки найвищого ризику рецидиву у термін 6, 18 та 30 місяців. Для осіб, що не палили ймовірність повернення хвороби у часовій точці 6 місяців є вдвічі нижчою. Наступний значний пік виникає через 42 місяці після оперативного втручання, тобто на 12 місяців пізніше у порівнянні з курцями.

Отже, використовуючи такі засоби, як клінічні дані (вік пацієнта, стать, статус паління, категорії T, N, M, стадія захворювання, ECOG, тип хірургічного втручання, соціальний статус), лабораторне (клінічний аналіз крові), гістологічне (гістологічний варіант та гістопатологічна градація пухлини, лімфоваскулярна інвазія), імуногістохімічне дослідження (рівень експресії маркерів PD-L, Ki67, p53, EGFR та ALK) та статистичну обробку даних (ROC-аналіз, однофакторний та багатофакторний регресійний аналіз Кокса, метод Каплана-Майєра) вдалося встановити, що незалежними предикторами недрібноклітинного раку легень у пацієнтів з ІВ-ІІІА стадією, що отримали радикальне хірургічне втручання та ад'ювантну хіміо- чи

хіміопроменеву терапію є категорія T, ступінь патогістологічної градації пухлини та статус паління [143-145]. Крім того, моноваріантний аналіз вказує, що стать пацієнта та категорія N також мають вплив на рецидив захворювання.

Досліджувані біологічні маркери (PD-L1, Ki67, p53, EGFR та ALK) не допомогли моделі спрогнозувати рецидив захворювання. Для статистичної достовірності необхідне проведення дослідження на більшій когорті пацієнтів та у аспекті порівняння взаємного впливу кількох імуногістохімічних маркерів.

Піки найвищого ризику повернення хвороби для пацієнтів з визначеними незалежними предикторами рецидиву відмічається у часові терміни 6, 18, 30 місяців.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.12063 [143].

2. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Шевченко А.С. Поширеність тютюнопаління серед хворих на ранній та місцево-поширений рак легень (I-III стадії). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 17–18. [144].

3. Smorodska O., Moskalenko Yu, Kuzmenko V. Prognostic factors for surgically resected NSCLC. *Boimedical perspectives III; International Medical Conference; October 26-28, 2021; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2021. p. 105 [145].*

РОЗДІЛ 5

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ЯК ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Працюючи над дослідженням, ми вирішили не обмежуватися лише клініко-морфологічними параметрами. Нами було оцінено зв'язок лабораторних показників, а саме індексів запалення, з ризиком рецидиву раку легень. Для проведення дослідження рахувалися такі маркери: індекс системної запальної відповіді (SIRI), індекс системного запалення (SII), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR), співвідношення тромбоцити/лімфоцити (PLR), співвідношення лімфоцити/моноцити (LMR), співвідношення моноцити/лімфоцити (MLR). Для проведення даного дослідження використовувалися результати розгорнутих клінічних аналізів крові, які регулярно виконуються пацієнтам в рутинній онкологічній практиці.

Для кожного зі 104 пацієнтів маркери запалення були порашовані у двох часових точках: 1) безпосередньо перед початком проведення ад'ювантної хіміотерапії / хіміопроменевої терапії; 2) через 1 місяць після проведення ад'ювантної хіміотерапії / хіміопроменевої терапії.

Під час підрахунку враховувалися дані про безрецидивну виживаність серед даної групи пацієнтів. Зокрема, було враховано, що рецидиви раку легень були зареєстровані у 42 (40,4%) пацієнтів, з них 38 (90,5%) померли. Ще 4 (9,5%) особи померли з інших причин. Безрецидивна виживаність склала 58,8%. Середнє безрецидивне виживання становило 56,3 місяці, діапазон 4–84,0 місяці (95% ДІ = 46,866–65,683).

З метою визначення показників з максимальною чутливістю та встановлення точок відсічення нами було проведено ROC-аналіз. В результаті, було встановлено, що маркери запалення на етапі перед початком хіміотерапії/хіміопроменевої терапії були більш чутливими та могли використовуватися як діагностичні тести. На рис.5.1 представлено ROC-криві,

яка демонструють чутливість показників та оптимальні точки відсічення для часової точки до початку хіміотерапії/хіміопроменевої терапії.

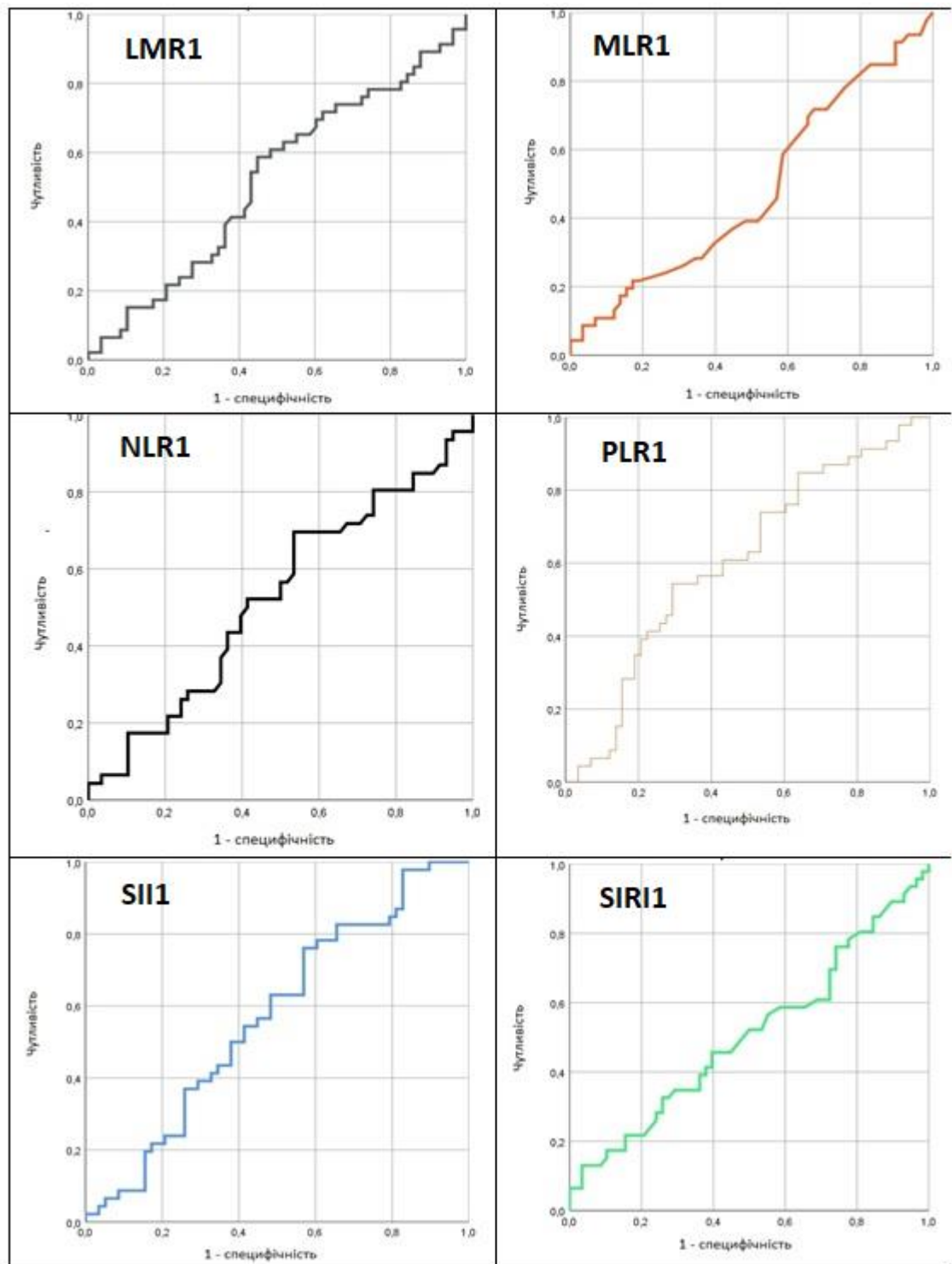


Рисунок 5.1 – ROC-криві для визначення точок відсічення запальних індексів на етапі до початку хіміотерапії/хіміопроменевої терапії із врахуванням безрецидивної виживаності

Як бачимо, площа під кривими (AUC) NLR1, PLR1, MLR1, LMR1, SII1 і SIRI1 становила 0,469; 0,596; 0,478; 0,523; 0,527 і 0,477 відповідно, а точками відсічення були 1,80; 126,35; 0,22; 4,80; 521,22 і 0,96 відповідно.

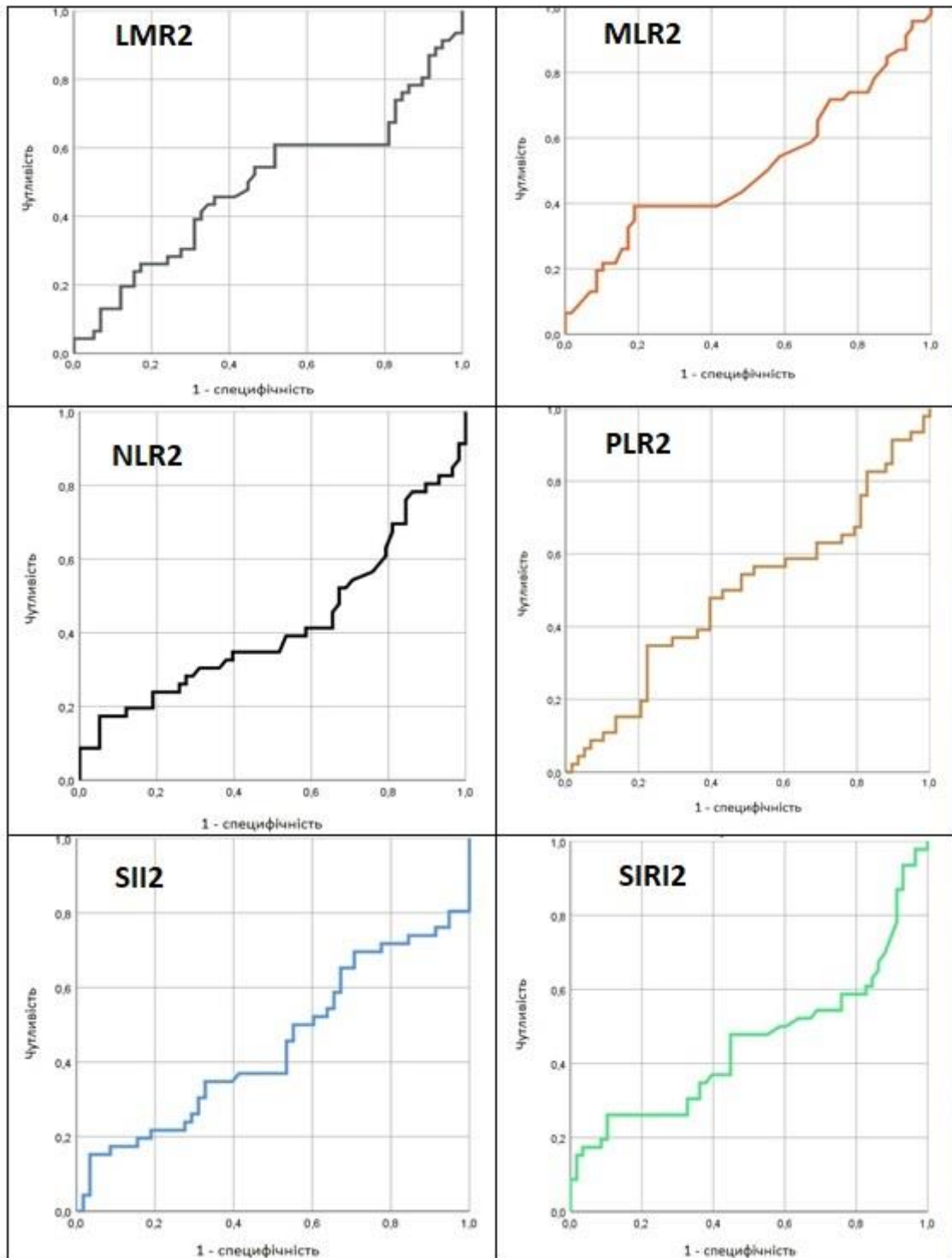


Рисунок 5.2 – ROC-криві для визначення точок відсічення запальних індексів на етапі через місяць після завершення хіміотерапії/хіміопроменевої терапії із врахуванням безрецидивної виживаності

Результати проведення ROC-аналізу на предмет чутливості та визначення точок відсічення, а також відповідні криві для часової точки після проведення хіміотерапії/хіміопроменевої терапії представлені на рис. 5.2. Як видно із графіків, чутливість цих показників була нижчою.

На рисунку 5.2 помітно, що площа під кривими (AUC) NLR2, PLR2, MLR2, LMR2, SII2 і SIRI2 становила 0,394; 0,498; 0,4748; 0,528; 0,446 і 0,417 відповідно, а точками відсічення були 1,33; 153,8; 0,26; 3,98; 450,1; і 0,82 відповідно.

Завдяки проведенню ROC-аналізу, для проведення подальшого дослідження були відібрані маркери запалення, що мали відповідну достатню чутливість (площа під кривими складала більше 0,5). Такими критерієм відповідали PLR1, SII1, LMR1 і LMR2.

З метою визначення незалежних предикторів рецидиву раку легень серед маркерів запалення, було використано регресію Кокса. Даний метод статистичного дослідження дозволив врахувати попередні клініко-морфологічні показники, представлені попередньо у розділі 4 та дані про індекси запалення. Фрагмент результатів, що стосувалися індексів запалення представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Однофакторний та багатофакторний аналіз індексів запалення, пов'язаних з безрецидивною виживаністю.

Показник	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
LMR ₁	0.71 (0.38–1.33)	0.0285	1.68 (0.92–4.42)	0.45
LMR ₂	1.04 (0.57–1.91)	0.899		
PLR ₁	1.19 (0.64–2.24)	0.577		
SII ₁	0.97(0.53–1.79)	0.00930	0.84 (0.54 -1.76)	0.006

За результатами однофакторного регресійного аналізу Кокса LMR1 та SII1 були значно пов'язані з рецидивом захворювання. Подальший

багатофакторний регресійний аналіз Кокса виконувався лише для показників, що показали однозначний зв'язок із рецидивом захворювання ($P < 0,05$). За підсумками даного аналізу, SII визнаний єдиним незалежним предиктором рецидиву раку легень [146, 147].

Отже, підсумовуючи вище сказане, можна стверджувати, що серед великої кількості маркерів запалення (індекс системної запальної відповіді (SIRI), індекс системного запалення (SII), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR), співвідношення тромбоцити/лімфоцити (PLR), співвідношення лімфоцити/моноцити (LMR), співвідношення моноцити/лімфоцити (MLR)) незалежним предиктором рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів є лише індекс системного запалення (SII), визначений на етапі безпосередньо перед початком хіміотерапії. Завдяки ROC-аналізу була визначена точка відсічення для даного показника. Її величина склала 521,22. Це означає, що підрахувавши індекс системного запалення перед початком ад'ювантної хіміотерапії, можна попередньо встановити належність пацієнта до групи ризику рецидиву захворювання. Якщо величина індексу більше 521,22, то ризик повернення злоякісного новоутворення є високим. Лімфоцитарно – моноцитарне співвідношення перед початком хіміотерапії також пов'язане з рецидивом захворювання.

Наступним завданням нашого дослідження було встановлення часових інтервалів, коли ризик рецидиву захворювання є найвищим. На підставі встановлених незалежних предикторів рецидиву раку легень серед індексів запалення (індекс системного запалення (SII) перед початком хіміотерапії) та статистичного методу, заснованого на обробці таблиць дожиття було оцінено функцію ризику рецидиву хвороби. На рис. 5.3 графічно зображений ризик повернення захворювання в залежності від показника індексу системного запалення.

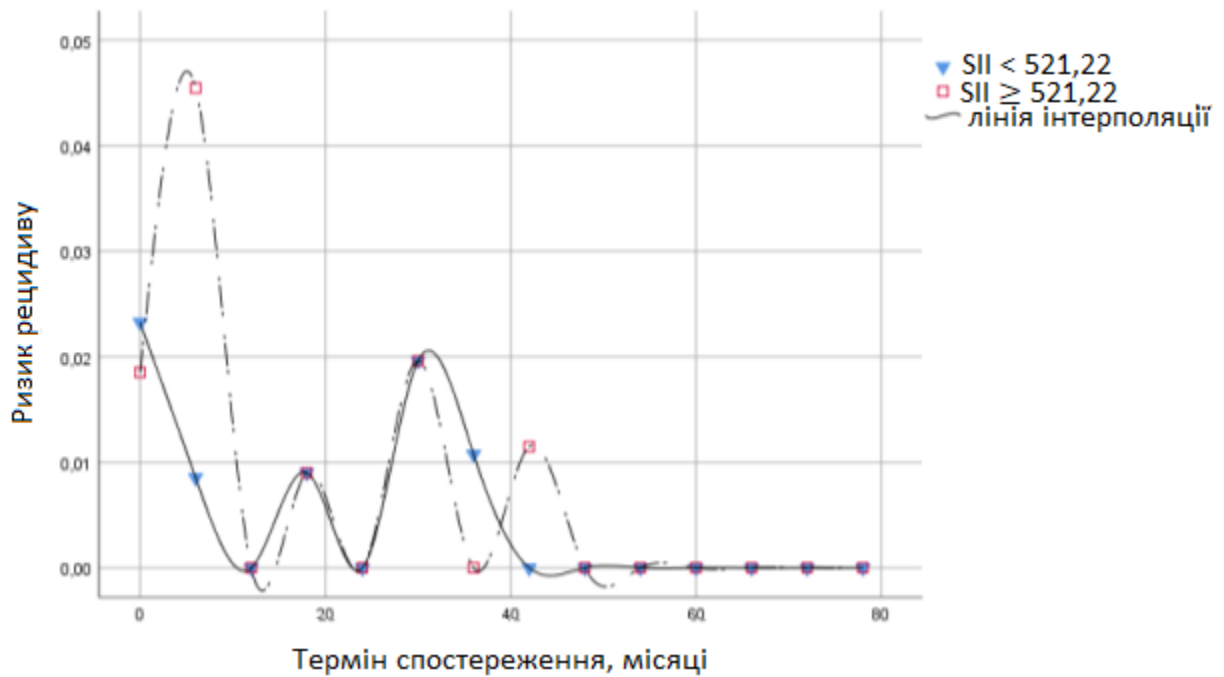


Рисунок 5.3 – Оцінка функції ризику рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів з раком легень в залежності від показника індексу системного запалення

Для пацієнтів з індексом системного запалення більше 521,22 найвищий ризик повернення хвороби реєструється у часовій точці 6 місяців після оперативного втручання. Наступний, але значно менш інтенсивний пік, прослідковується у 30 місяців. Для осіб, величина індексу котрих менше 521,22, ризик рецидиву значно підвищується лише у часовій точці 30 місяців.

Отже, за даними нашого дослідження, найвищі ризики рецидиву захворювання у часових точках 6, 18 та 30 місяців. На вказаних етапах пацієнти групи високого ризику повернення хвороби потребують найбільшого контролю та ретельного обстеження.

Грунтуючись на результатах, отриманих під час роботи над дисертаційним дослідженням, ми розробили анкету, яка дозволяє лікарю-онкологу оцінити ризик рецидиву захворювання у пацієнта. Враховувалися лише показники, визначені незалежними предикторами повернення хвороби. Індекс системного запалення повинен розраховуватися на підставі розгорнутого клінічного аналізу крові пацієнта перед проведенням

ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії. Анкета представлена на рис. 5.4.

**Алгоритм оцінювання ризику рецидиву у пацієнта з ІВ-ША стадією
недрібноклітинного раку легень, що отримав радикальне
хірургічне лікування**

1. Чи є пацієнт теперішнім або колишнім курцем?

Так – 1 бал

Ні – 0 балів

2. Яку категорію Т встановлено за результатами патогістологічного та інших видів досліджень?

T1 – 0 балів

T2 – 1 бал

T3 – 2 бали

T4 – 3 бали

3. Який ступінь диференціації пухлини за результатами патогістологічного дослідження?

G1 – 0 балів

G2 – 1 бал

G3 – 2 бали

G4 – 3 бали

4. Який у пацієнта системний запальний індекс (SII) перед початком хіміо- чи хіміопроменевої терапії? Рахується за формулою:

$$SII = \frac{P \times N}{L}$$

де N - нейтрофіли периферичної крові (клітин/л), L - лімфоцити периферичної крові (клітин/л), P - тромбоцити периферичної крові (клітин/л)

SII < 521,22 – 0 балів

SII > 521,22 – 1 бал

Набрана сума балів відповідає ступеню ризику рецидиву пухлини:

0 – 1 – дуже низький;

2 – 3 – помірний;

4 – 5 – високий;

6 – 8 – дуже високий.

Рисунок 5.4 – Алгоритм оцінювання ризику рецидиву у пацієнта з ІВ-ША стадією недрібноклітинного раку легень, що отримав радикальне хірургічне лікування

Ми вважаємо, що у разі високого та дуже високого ризику рецидиву захворювання потрібно:

1) запропонувати участь у програмі по припиненню паління (якщо пацієнт продовжує палити) або надати комплекс рекомендацій згідно стандартів NCCN по лікуванню тютюнової залежності у онкохворих;

2) наголосити на необхідності тестування пухлинної тканини на найбільш поширені генетичні мутації: EGFR, ALK, KRAS, ROS1 (у випадку наявності у пацієнта аденокарциноми); дослідити пухлинну тканину на рівень експресії PD-L рецепторів;

3) рекомендувати проведення не менше 4 (оптимально 6 курсів) ад'ювантної хіміотерапії;

4) виконувати КТ з контрастуванням кожних 6 місяців протягом 5 років після проведеного оперативного втручання (у разі відсутності скарг на погіршення загального стану), при підозрі на рецидив – позапланово. До переліку обстежуваних зон включати органи грудної клітки та черевної порожнини;

5) при підозрі на наявність метастазів в головному мозку або кістках виконувати МРТ та остеосцинтиграфію відповідно;

б) рекомендувати ретельний нагляд сімейного лікаря.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. EUMJ. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388) [146].

2. Смородська О., Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. Молодіжна наука заради миру та розвитку; Міжнародна науково-практична конференція; 9–11 листопада 2022 року; Чернівці (Україна); Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича; 2022. с. 62-64 [147].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2018 році рак легень був найбільш часто діагностованою пухлиною у 36 країнах світу. Ще в 93 країнах дана патологія стала основною причиною смерті від злоякісних новоутворень. Найвищі рівні захворюваності були відмічені в Мікронезії / Полінезії, Східній та Південній Європі, Східній та Західній Азії. Найнижчою є захворюваність в африканських країнах. За поширеністю раку легень серед чоловіків провідну позицію займає Туреччина. ВООЗ пов'язує цю ситуацію з тютюновою епідемією в країнах із середнім та низьким рівнем доходу [148].

Серед жіночого населення рак легень є основною причиною смерті від злоякісних пухлин в 25 країнах світу. Найбільше від даної хвороби страждають жінки Північної Америки, Північної та Західної Європи, Мікронезії/Полінезії та Австралії/Нової Зеландії. Проте, найбільше випадків зареєстровано в Угорщині. Високу захворюваність на рак легень серед жінок в більшості регіонів світу пов'язують зі збільшенням частоти паління. Крім того, значним фактором ризику для жінок Східної Азії є значне забруднення атмосферного повітря промисловими викидами та продуктами згорання твердого палива, що використовується у побуті [149].

Середня річна захворюваність на Сумщині за період з 2014 по 2021 роки на 7 % перевищує загальноукраїнський показник. У Буринському районі за період з 2014 по 2021 рік на рак легень хворіли в 3,4 рази частіше, ніж у середньому по Україні. Лише в С.-Будському районі захворюваність відповідає середній в країні [133-139]. Пояснити дану тенденцію складно. Можливо, така висока захворюваність пов'язана з широким застосуванням гербіцидів та пестицидів без належного захисту органів дихання, традиційним масовим палінням сухого листя восени та навесні, а також активним застосуванням твердих типів палива з метою обігріву житлових приміщень,

адже на думку ВООЗ для країн з низьким рівнем доходу вище перелічені причини в сукупності є другим по значенню фактором ризику після тютюнопаління. Не виключено, що вагомий вплив може мати також наявність генетичних мутацій, таких як EGFR, KRAS, ALK та ROS1, які на даному етапі у популяції Сумщини неможливо оцінити, оскільки подібні дослідження не входять до стандартного плану обстеження пацієнтів, хворих на рак легень.

Частота захворюваності в Сумській області за останні 10 років могла підвищитися за рахунок покращення рівня діагностики, зокрема у зв'язку з появою великої кількості комп'ютерних томографів в обласному та в районних центрах. У декількох клінічних дослідженнях було доведено, що використання низькодозованої комп'ютерної томографії для осіб з високим ризиком розвитку раку легень (наприклад, нинішніх та колишніх затятих курців) може допомогти діагностувати рак на ранніх стадіях та зменшити показник смертності. Зокрема, через 10 років спостереження показник смертності зменшується на 24 % у чоловіків та 33 % у жінок порівняно з групою пацієнтів, яким цей скринінг не проводився [150, 151].

У порівнянні зі Східною Європою захворюваність в Україні за період з 2014 по 2021 роки була нижчою як серед чоловіків, так і серед жінок. У 2020 році кількість зареєстрованих випадків по Україні знизилась майже на 20%, що призвело до різниці в значенні показників практично вдвічі. За даними національного канцер-реєстру захворюваність у 2020 році була аналогічною показникам 1980 року [133]. Ми вважаємо, що таке різке зниження показника в 2020 році пов'язане з епідемією COVID-19 та введенням жорстких карантинних обмежень. У зв'язку з високими темпами поширення COVID-19 доступність спеціалізованої допомоги значно знизилась. Паралельно з цим зменшилася частота звернення в профільні заклади. Наслідком цього став різкий підйом захворюваності на рак легень у 2021 році та зміни в структурі стадійності первинно виявленої хвороби в напрямку занедбаних форм [133].

Традиційно, у Запорізькій, Кіровоградській, Дніпропетровській областях та місті Київ реєструвалися найвищі показники захворюваності на

рак легень. Такий розподіл обумовлений розміщенням підприємств тяжкої промисловості та розгалуженою мережею автошляхів, що, в свою чергу, призвело до забруднення повітря промисловими та автотранспортними викидами. Проте, до переліку регіонів з високими показниками захворюваності на рак легень відноситься і Сумська область, яка є аграрним регіоном. Ймовірно, використання добрив, засобів боротьби зі шкідниками та бур'янами призводить до забруднення повітря хімічними сполуками та впливає на рівень захворюваності.

За даними національного канцер-реєстру України 2020 року рак легень посідає перше місце серед чоловічого та дев'яте серед жіночого населення у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення [133]. Аналізуючи дані GLOBOCAN, які відображають світові тенденції за аналогічний період, можна помітити, що захворюваність на рак легень серед чоловіків відповідає українським даним і посідає перше місце, тоді як серед жінок зустрічається частіше і займає третє місце в структурі захворюваності на злоякісні пухлини [1].

Структура смертності також має певні подібності та відмінності. Так, серед чоловіків як у світі, так і в Україні рак легень займає перше місце в структурі смертності, тоді як серед жінок такої аналогії не відмічається. Смертність від раку легень посідає друге місце в світі, тоді як в Україні – лише восьме. Таким чином, можна сказати, що серед чоловічого населення рак легень є провідною причиною захворюваності та смертності в Україні та світі. У світовій структурі захворюваності та смертності серед жінок рак легень посідає відповідно провідні третє та друге місця, в той час як в Україні ці показники займають дев'яту та восьму сходинки.

У нашому дослідженні було проаналізовано статеві-вікові характеристики пацієнтів та порівняно їх із світовими даними за період з 2014 по 2021 роки. Отже, Україну та країни Європи об'єднує те, що захворюваність серед населення починає поступово зростати у віці після 40 років. Серед жіночого населення України найвища захворюваність спостерігається у

віковій групі 70–84 роки, тоді як у Сполученому Королівстві в 75–79 [152], в Італії 80–84[153], в Іспанії 60–69 років [154]. Для чоловічого населення України пік захворюваності настає у віці 65–74 роки, тоді як в Сполученому Королівстві та Італії припадає на 85–89 років, в Іспанії на 60–79 років. Спільним для України та європейських країн є значно нижча захворюваність серед жінок, ніж серед чоловіків. Виключення складає Швеція, для якої вагомої різниці у захворюваності між статями не спостерігається[155]. На нашу думку, більш ранній пік серед чоловічого населення України пов'язаний з початком тютюнопаління в дитячому та юному віці, а також більшою кількістю пачко-років у порівнянні з жителями європейських країн. Вагоме значення має відсутність загальнодоступних програм, які б сприяли припиненню паління серед затятих курців.

Згідно даних GLOBOCAN, виживаність пацієнтів з раком легень через 5 років після встановлення діагнозу складає 10–20%, хоча в деяких країнах показники значно вищі: Ізраїль – 27%, Японія – 33%. Це стосується пацієнтів з усіма стадіями злоякісного процесу [156]. Дані національного канцер-реєстру свідчать, що в Україні загальна 5-річна виживаність хворих на рак легень близька до 25%, що є хорошим показником [134].

Основною причиною смерті пацієнтів є рецидив захворювання. Згідно результатів нашого дослідження, рецидив захворювання у радикально прооперованих пацієнтів, які отримали ад'ювантну хіміотерапію було зареєстровано у 42 (40,4%) осіб. У 90,5% пацієнтів смерть настала у зв'язку з поверненням хвороби, тоді як у 9,5% – від інших причин.

Досліджувана когорта пацієнтів мала ІВ–ІІА стадії недрібноклітинного раку легень. У 84,6 % пацієнтів було встановлено І та ІІ стадії онкологічного процесу, що повністю відповідає даним національного канцер-реєстру та попередньо проведеному нами дослідженню [140]. На відміну від загальноукраїнського, в Сумській області показник раннього виявлення раку легень (І–ІІ стадія) є значно вищим (40,23 % проти 22,4 % відповідно). Це призводить до зниження частоти виявлення занедбаних форм

(пацієнти з IV стадією) – 22,1 % проти 35,15 %. Вочевидь, через раннє виявлення раку легень у популяції Сумської області середня однорічна виживаність краще, тоді як смертність до 1 року значно нижча за середньоукраїнську (46,2 % проти 55,7 %) [140,-142].

Використання регресії Кокса з однофакторним та багатофакторним аналізом дозволило на прикладі досліджуваної групи із 104 осіб встановити незалежні передвісники рецидиву захворювання. Ними виявилися категорія T, ступінь патогістологічної градації пухлини та статус паління. Кожен із цих факторів знаходить своє підтвердження у науковій літературі та проведених нами власних дослідженнях.

У 2017 році Програма онкологічної допомоги Онтаріо з надання медичної допомоги, заснованої на доказах, надала оновлені рекомендації для лікування пацієнтів з повністю резектованим недрібноклітинним раком легень II-IIIА стадії. Було доведено, що ад'ювантна хіміотерапія значно покращує загальну виживаність у пацієнтів з II-IIIА стадіями [157]. Дещо пізніше таку закономірність було помічено для IV стадії. Саме тому у випадку розміру первинної пухлини ≥ 4 см, рекомендоване проведення ад'ювантної хіміотерапії [158].

Під час проведення нашого дослідження, одним із предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень виявилася категорія T, яку ми визначали згідно восьмого видання TNM класифікації. Категорія T залежить не лише від розміру первинної пухлини. На її формування впливає поширення первинної пухлини на такі структури, як біфуркація трахеї, парієтальна та вісцеральна плеври, грудна клітка, діафрагмальний нерв, перикард, діафрагма, середостіння, серце, великі судини, трахея, поворотний гортанний нерв, стравохід, тіла хребців, а також поява окремих пухлинних вузлів у тій же частці або у сусідній частці легені. Згідно класифікації TNM категорія T належить до факторів прогнозу, пов'язаних з первинною пухлиною [128].

Деякі вчені проводили порівняння виживаності пацієнтів, у яких пухлини належали до однієї категорії T. До першої групи вони були віднесені

за розміром первинної пухлини, а до другої - за поширенням на сусідні структури. Було встановлено, що загальна виживаність пацієнтів у обох групах була практично однакова. Саме тому має значення приналежність до категорії T, а не тільки розмір первинної пухлини [159]. Категорія T визнана незалежним фактором прогнозу рецидиву раку жовчного міхура, вульви, щитоподібної та молочної залози [160-163].

За результатами проведеного нами дослідження було встановлено, що рецидив недрібноклітинного раку легень у пацієнтів з ІВ-ІІІА стадією пов'язаний з категоріями T2 та T3 ($P < 0,05$).

Тютюнопаління – це основна причина раку легень та ще один незалежний предиктор рецидиву. Ризик появи злоякісного новоутворення легень у курців у 20 разів вищий у порівнянні з тими, хто не палить [164]. Найперше ця шкідлива звичка поширювалася у країнах з високим рівнем доходу, таких як Сполучені штати Америки, Австралія, Фінляндія, Сінгапур, Нідерланди, Німеччина, що супроводжувалося значним підйомом захворюваності на рак легень. Потрібно було декілька десятиліть, щоб захворюваність зі свого піку перейшла у фазу плато та почала поступово знижуватися. На відміну від чоловіків, показники захворюваності серед жінок більшості країн продовжують збільшуватися та ще не досягли своїх максимальних значень. Виключеннями стали Данія, Ірландія та Швеція, де показники захворюваності серед жінок 35-64 років перевищили показники чоловіків у зв'язку з рівноцінним поширенням тютюнопаління серед представників обох статей [165].

Вченими було встановлено, що ризик появи раку легень протягом життя у жінок, що палять складає 11,6%, а серед чоловіків – 17,2%. Ризик є значно нижчим у осіб, які ніколи не палили – 1,4% та 1,3% відповідно [166]. Пасивне паління також небезпечне. Згідно наукових даних, дим, що вдихається з повітря є навіть більш шкідливим [167].

В той же час відмова від паління сприяє відновленню слизової бронхів. Пацієнти, що палять на момент встановлення діагнозу, мають гірший прогноз

у порівнянні з тими, хто покинув цю шкідливу звичку декілька років тому. Особи, що ніколи не палили мають кращі результати лікування у порівнянні з курцями [168].

Згідно результатів проведеного нами дослідження, рецидив захворювання було зафіксовано у 43,9% пацієнтів, що були курцями. Серед осіб, які не палили протягом життя цей показник склав 27,3%. Це відповідає світовим тенденціям. Зв'язок між палінням та рецидивом раку легень є однозначним ($P < 0,05$).

Вірогідно причина повернення хвороби полягає в тому, що на етапі встановлення діагнозу раку легень кидає палити близько 86% пацієнтів. Але вже через місяць більшість повертається до шкідливої звички. Загалом протягом першого року після радикального лікування раку легень 60% пацієнтів повертаються до шкідливої звички. Натомість особи, які утримувалися від паління протягом 6 місяців продовжують і надалі вести здоровий спосіб життя [169].

Одне з найбільших досліджень цієї проблеми було проведено у Великій Британії у період з 2010 по 2016 роки на групі з 1124 осіб, які отримали радикальне лікування з приводу недрібноклітинного раку легень. Отже, 1-річна виживаність серед осіб, які ніколи не палили склала 77%, серед колишніх курців 60%, а серед нинішніх курців 57%. Після коригування таких показників, як стадія захворювання, вік, EGOG, стать, колишні та нинішні курці мали більшу ймовірність померти протягом одного року. Ризик смерті був на 25% нижчим у тих, хто кинув палити [170]. Серед контингенту осіб, яким вдалося більше року утримуватися від паління, переважали заміжні жінки з високим рівнем освіти [171].

За результатами дисертаційного дослідження незалежним передвісником рецидиву раку легень виявився ступінь патогістологічної градації (G). Цей показник може вказувати на агресивність перебігу онкологічного захворювання, чутливість до медикаментозної та променевої терапії, схильність до метастазування та рецидивів захворювання.

Залежність між виживаністю пацієнтів та ступенем патогістологічної градації пухлини була досліджена для плоскоклітинного раку шийки матки. Було доведено, що низькодиференційовані пухлини суттєво пов'язані із старшим віком, більшою стадією захворювання, більшим розміром пухлини та метастазуванням у лімфатичні вузли. У багатофакторному аналізі низько- та недиференційовані пухлини у порівнянні з помірно- та високодиференційованими асоціюються з низькою виживаністю пацієнток [172].

Значення ступеня патогістологічної градації як незалежного фактору ризику рецидиву раку легень було доведено під час дослідження великої когорти у період з 1992 по 2007 роки. Було встановлено, що пацієнти з I стадією раку легень, які мають низький ступінь диференціювання пухлини, інвазію судин або вісцеральної плеври мають гірші показники 5-річної безрецидивної виживаності, ніж пацієнти з II стадією, але без факторів ризику (63% проти 83% відповідно) [173].

У проведеному нами дослідженні чітко прослідковується зв'язок між ступенем патогістологічної градації пухлини та частотою виникнення рецидиву раку легень ($P < 0,05$). Так, у пацієнтів, ступінь диференціації пухлини котрих відповідав G1 рецидив стався у 20%, G2 – у 26,4%, G3 – у 92,3%. У досліджуваній когорті 75% пацієнтів мали високо- та помірнодиференційовані пухлини.

Під час роботи з когортою зі 104 осіб ми очікували, що деякі біологічні маркери, що вважаються сучасним і перспективним напрямком дослідження та прогнозування, покажуть достовірний зв'язок із поверненням хвороби. Імуногістохімія має велике значення для вивчення індивідуальних біологічних властивостей пухлини. Проте, проведене нами дослідження та розглянуті результати досліджень інших вчених показують, що передбачити прогноз захворювання може лише комбінація кількох маркерів. Огляд літератури свідчить, що кожен окремий маркер не може бути незалежним предиктором

безрецидивної або загальної виживаності. Дуже часто вони корелюють із такою категорією, як TNM [174].

Folescu et al. у своєму дослідженні помітили, що у пацієнтів з високою експресією Ki-67 частіше зустрічаються занедбані стадії та низький ступінь патогістологічної градації пухлини. У цьому ж дослідженні було запідозрено, що одночасна гіперекспресія Ki-67 та EGFR підвищують метастатичний потенціал пухлини. Ці фактори призводять до низької безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів. У зв'язку з малою кількістю досліджених осіб результат не може бути статистично значимим, але є приводом для проведення більш детальних досліджень з великою когортою пацієнтів [175].

Woodard et al. встановили, що високий рівень експресії PD-L1 асоційований з низькою загальною виживаністю у пацієнтів з аденокарциномами легень, але корелює з гарною відповіддю на імунотерапію. В той же час PD-L1 не має значного впливу на настання рецидиву захворювання [176].

Під час проведення дослідження Scagliotti et al. помітили, зв'язок гіперекспресії Ki-67, p53 та високим ризиком рецидиву у пацієнтів з раком легень. Вчені дійшли висновку, що високий рівень експресії кожного окремого маркера не дозволяє стверджувати про поганий прогноз захворювання [177, 178].

Результати проведеного нами дисертаційного дослідження свідчать, що для отримання достовірних даних про зв'язок біологічних маркерів та рецидиву захворювання необхідне залучення значно більшої когорти пацієнтів та оцінювання впливу не кожного окремого маркера, а їх комбінації. Вважаємо, що даний напрямок може бути перспективним і потребує проведення подальших досліджень.

Встановивши незалежні предиктори недрібноклітинного раку легень серед клініко-морфологічних показників, ми вирішили дослідити зв'язок між маркерами запалення та поверненням хвороби. Подібні дослідження є дуже актуальними останні декілька років. Вплив індексів запалення на прогресування злоякісних новоутворень широко вивчається для різних типів

пухлин: молочної залози та травної системи [179], раку шлунку [180], дрібноклітинного раку легень [181]. Крім того, в деяких дослідженнях оцінюється зв'язок між маркерами запалення та рецидивом захворювання у хворих на рак легень. Зокрема, Yang et al. провели мета-аналіз та дослідили зв'язок SII та інших запальних маркерів із загальним і безрецидивним виживанням пацієнтів. Підвищення SII було пов'язане з поганим прогнозом для більшості видів раку, включаючи дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легень. Винятком стали лише пацієнти з раком шлунку. Показник індексу, вищий за точку відсічення, вказує на низьку загальну виживаність, але даний показник неоднаковий для різних онкологічних захворювань і повинен визначатися індивідуально для кожного [182]. Крім того, науковцями виявлено кореляцію запальних показників з прогнозом [183]. У хворих на рак легень збільшення запальних показників корелювало з несприятливим прогнозом [184] і підвищеним ризиком смерті [185].

За останні п'ять років було проведено численні дослідження, що стосувалися зв'язку раку легень і маркерів запалення. Наприклад, Huang et al. досліджували вплив маркерів запалення, зокрема SII, на виживаність пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. У результаті було встановлено, що пацієнти з високими індексами мали гірші показники виживаності, ніж з нижчими. Виявлено, що у пацієнтів з II-III стадією захворювання індекс SII був вищим у порівнянні з хворими з I стадією [186]. Отримані дані корелюють з дослідженнями Qi [187]. У дослідженні, проведеному Tong et al вчені дійшли висновку, що підвищений рівень SII пов'язаний із резистентністю до хіміопроменевої терапії та несприятливим прогнозом перебігу захворювання у пацієнтів з III стадією раку легень [188].

Наше дослідження показало, що деякі маркери запалення можуть бути незалежними предикторами рецидиву недрібноклітинного раку легень у радикально прооперованих пацієнтів з IB-IIIА стадією. Серед досліджуваного переліку маркерів запалення (індекс системної запальної відповіді (SIRI), індекс системного запалення (SII), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити

(NLR), співвідношення тромбоцити/лімфоцити (PLR), співвідношення лімфоцити/моноцити (LMR), співвідношення моноцити/лімфоцити (MLR)) єдиним незалежним предиктором рецидиву захворювання виявився SII, розрахований на етапі до початку проведення хіміо- або хіміопроменевої терапії. Пацієнти з підвищенням SII понад 521,22 мали достовірно більше шансів на рецидив захворювання.

У проведеному нами дослідженні серед 16 пацієнтів з IIIA стадією 14 мали N2, тому отримували курси ад'ювантної хіміопроменевої терапії. Проте, не зважаючи на увесь комплекс проведених заходів, рецидив захворювання був зафіксований у всіх пацієнтів. Крім того, у 11 з 14 пацієнтів показник SII становив більше 521,22. Отримані нами дані підтверджують висновки Tong et al про резистентність до хіміопроменевої терапії та несприятливий прогноз у пацієнтів з III стадією раку легень, що мають високі індекси системного запалення.

Abrahan et al досліджували зв'язок NLR та SII із загальною виживаністю пацієнтів з раннім та місцевопоширеним недрібноклітинним раком легень, що були радикально проліковані з використанням фракціонованої або стереотаксичної променевої терапії. Дані маркери запалення були визначені як незалежні предиктори загальної виживаності [189]. На жаль, у нашому дослідженні індекс NLR не продемонстрував належної чутливості. Тому ми не можемо стверджувати, що NLR корелює з несприятливим прогнозом і рецидивом захворювання.

У дослідженні, проведеному науковою командою Delikgoz et al були визначені точки відсічення для таких індексів, як NLR, PLR і SII. Показники становили 3,07, 166 і 817 відповідно. Індекси запалення рахували на підставі клінічного аналізу крові, який брали безпосередньо перед початком хіміопроменевої терапії у пацієнтів з III стадією недрібноклітинного раку легень. Низькі показники індексів NLR, PLR та SII були значущими прогностичними факторами для безрецидивної виживаності. Крім того, такі пацієнти мали вищу радіочутливість та кращі результати лікування у

порівнянні з пацієнтами, що мали високі показники індексів NLR і SII [190]. У проведеному нами дослідженні точка відсічення для SII становила 521,22, що відрізняється від аналізу Delikgoz. Ми вважаємо, це пов'язано з тим, що дана наукова команда працювала з пацієнтами, що мали більш серйозну стадію онкологічного процесу, в той час як у нашій когорті пацієнтів лише 16 зі 104 мали III стадію злоякісного процесу. На підставі порівнянь результатів нашого дослідження та Delikgoz et al можна запідозрити, що чим тяжчою є стадія раку легень, тим вищим буде значення точки відсічення. З цієї точки зору показники SII 817 та 521,22 (для когорт пацієнтів з III та ІВ-ІІА стадіями відповідно) виглядають цілком обґрунтованими.

Дуже цікавими є дослідження, присвячені зв'язку маркерів запалення та безрецидивної виживаності пацієнтів з генетичними мутаціями. У випадку мутації ALK у хворих з недрібноклітинним раком легень, які отримували відповідну таргетну терапію першої лінії, було визначено, що тривалість безрецидивного періоду була пов'язана з рівнями PLR та SII, які визначали до початку таргетної терапії, а також з індексом SII, який рахували через три тижні після початку терапії [191]. Ju et al виявили, що пацієнти з мутацією EGFR мають кращі показники безрецидивної виживаності, якщо індекс SII у них низький. Загалом вчені довели, що показник SII до початку лікування EGFR-ТКІ першого покоління є потужним предиктором безрецидивної та загальної виживаності у осіб з ІІВ-ІV стадією раку легень. Точка відсічення для цього показника становила 841,03 [192].

У деяких працях вивчався зв'язок між підвищенням індексів NLR, SII, PL-6, PL-8 та ефективністю лікування інгібіторами імунних контрольних точок. Було встановлено, що високі показники вказаних маркерів запалення асоціюються з недостатньою ефективністю імунотерапії та низькою безрецидивною виживаністю [193]. У нашому дослідженні ми не визначали мутаційне навантаження у пацієнтів, хоча даний напрямок є дуже перспективним. У попередньо зазначені дослідження відбирали пацієнтів з ІІВ-ІV стадією, які не підлягали хірургічному лікуванню. Саме тому

результати нашого дослідження, а саме встановлену точку відсічення для індексу SII не можна застосовувати до пацієнтів з іншими стадіями, ніж ІВ-ІІА. Проте, точка відсічення для індексу SII, визначена для пацієнтів з мутаціями та ІІВ-ІІІ стадіями корелює із результатами для пацієнтів з ІІІ стадією раку легень, що проводила дослідницька команда Delikgoz et al., де показник SII також був високий у порівнянні з нашими результатами дослідження. Це підтверджує нашу теорію про зв'язок значень індексів запалення зі стадією захворювання.

Більш наближеною до нашого дослідження була робота наукової команди Shoji et al, оскільки вивчалися маркери запалення у пацієнтів з ІА стадією недрібноклітинного раку легень. Було встановлено, що маркер запалення MLR ($p = 0,0269$) є незалежним предиктором рецидиву захворювання. Високі рівні MLR перед проведенням оперативного втручання були суттєво пов'язані зі статтю, статусом паління та післяопераційним рецидивом ($p < 0,0001$, $p = 0,0307$ та $p = 0,0146$ відповідно). У цьому ж дослідженні було доведено, що високий індекс SII після операції суттєво корелює з поверненням хвороби ($p = 0,0458$). Маркери NLR та PLR не показали такого зв'язку [194]. У нашому дослідженні індекси запалення MLR, NLR та PLR не виявилися достатньо чутливими та не показали зв'язок з рецидивом захворювання. Проте, як бачимо, SII у ще одному дослідженні виявив себе як незалежний предиктор повернення хвороби.

Łochowski et al досліджували вплив тромбоцитарних індексів на прогноз у пацієнтів, які отримували хірургічне лікування з приводу ІА-ІІА стадії недрібноклітинного раку легень. Показники маркерів запалення оцінювалися перед проведенням оперативного втручання. Було встановлено, що індекс PLR є незалежним прогностичним фактором, а пацієнти з $PLR > 144$ мають значно нижчу виживаність ($P=0,004$) [195]. У нашому дослідженні індекси запалення були розраховані на підставі клінічних аналізів крові, які виконувалися безпосередньо перед проведенням ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії, тобто приблизно через місяць після радикального хірургічного

втручання. Ми вважаємо, що індекс PLR перед операцією може бути прогностичним фактором настання тромботичних подій та, відповідно, впливати на виживаність пацієнтів. Проте метою нашої роботи було оцінити зв'язок маркерів запалення з рецидивом захворювання, а не настанням ускладнень. Можливо тому PLR не виявив себе як предиктор рецидиву.

Отже, останні роки активно досліджується зв'язок індексів запалення та рецидив багатьох злоякісних новоутворень, зокрема і недрібноклітинного раку легень. Маркери запалення визначають у різних часових точках (наприклад, до операції, після її проведення, а також перед, під час та після хіміо- або хіміопроменевої терапії) та для різних когорт пацієнтів (лише з I, IA-IIIА, III-IV стадіями). Крім того, вивчається залежність між індексами запалення та чутливістю до променевої, таргетної та імунотерапії.

У більшості досліджень, проведених за участі пацієнтів з недрібноклітинним раком легень незалежним предиктором рецидиву захворювання визнано маркер SII. Точка відсічення відрізнялася у різних дослідженнях. Для нашої когорти пацієнтів вона склала 521,22, хоча в кількох інших дослідженнях була значно вищою. Ми пов'язуємо це зі стадією онкологічного процесу, адже чим більш занедбаною була хвороба у досліджуваної групи пацієнтів, тим вищими виявлялися точки відсічення. У проведеному нами дослідженні маркер SII виявився незалежним предиктором рецидиву у пацієнтів з IB-IIIА стадіями недрібноклітинного раку легень. Найбільшу чутливість продемонстрував індекс, порахований на етапі до початку ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії.

Після встановлення незалежних предикторів повернення хвороби ми вирішили за допомогою статистичного методу, заснованого на обробці таблиць дожиття, оцінити функцію ризику рецидиву раку легень та визначити часові точки, в яких ймовірність настання події є найвищою. За результатами проведеного дослідження, найвищі ризики повернення хвороби через 6, 18 та 30 місяців після проведення радикального хірургічного втручання.

Реєстрація одразу кількох піків, коли ймовірність настання події є найвищою, не є чимось особливим. Подібні результати отримані при оцінюванню ризику у пацієнтів з раком молочної [196], щитоподібної залози [197], меланомою [198], пухлинами головного мозку [199], колоректальним раком [200] та іншими злоякісними новоутвореннями. Більшість дослідників пов'язує повернення хвороби з теорією «сплячих» пухлин, коли деякі патогенетичні механізми змушують атипіві клітини, що залишилися після проведеного радикального хірургічного лікування та певного безрецидивного періоду знову ділитися та рости.

На нашу думку, той факт, що перший пік рецидиву спостерігається протягом 6 місяців після операції, свідчить про те, що хірургічне втручання порушує гомеостаз та стимулює проліферацію залишкових пухлинних клітин. Піки рецидивів у 18 та 30 місяців після виконання радикальних операцій та курсів ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії можна пояснити гіпотезою проліферації «сплячих» пухлинних клітин і розвитку мікрометастазів після переходу в тимчасовий стан спокою. Наші результати показали, що при наявності незалежних предикторів рецидиву атипіві клітини починають поступово розмножуватися після перебування у відносно тривалому періоді спокою. Однак, встановлення механізмів даного явища не було нашою метою.

Для вчасної реєстрації рецидиву захворювання необхідно ретельно проводити період спостереження. Ставлення дослідників до цього питання є неоднозначним. Наприклад, Gourcerol et al [201] повідомляли, що безсимптомні пацієнти, у яких рецидив був виявлений завдяки активному застосуванню інтенсивних візуалізаційних досліджень, мали кращу виживаність, ніж особи, у яких рецидив захворювання супроводжувався специфічними симптомами хвороби. З іншого боку, Virgo et al [202] вважали, що немає істотної різниці у періоді виживаності між пацієнтами, які перебували на «інтенсивному» спостереженні, і тими, у котрих рецидив помітили завдяки появі клінічних симптомів. Подібної думки дотримувалася

дослідницька команда Younes et al [203], яка повідомляла, що безрецидивне виживання та медіана виживаності суттєво не відрізнялися між пацієнтами, за якими спостерігали згідно клінічних протоколів, і тими, у яких повернення хвороби діагностували на основі симптомів. Ці вчені дійшли думки, що інтенсивний скринінг безсимптомних пацієнтів є економічно необґрунтованим, а оптимальний протокол спостереження за післяопераційними пацієнтами з раком легень ще належить встановити.

Нещодавні дослідження показали, що точність візуалізаційних досліджень дуже висока і КТ є ефективною для подальшого спостереження за пацієнтами та сприяє довшій виживаності [204]. Прогрес у медикаментозній терапії, розробка нових протипухлинних препаратів, поява імунно- та таргетної терапії подовжили виживаність і покращили якість життя пацієнтів із рецидивуючим недрібноклітинним раком легень [205, 206]. Як наслідок, все більше науковців почали вважати, що даній категорії пацієнтів слід активно проводити КТ-дослідження у періоди високого ризику рецидиву, щоб сприяти ранньому виявленню та вчасному лікуванню рецидиву. Вказані заходи покращують якість життя та виживаність хворих.

У міру того, як персоніфікований підхід до лікування пацієнтів стає все більш поширеним, потреба в індивідуально розроблених програмах подальшого спостереження, заснованих на біологічних характеристиках пухлин і факторах ризику рецидиву, стає все більш нагальною. Грунтуючись на наших результатах, графік відвідування спеціалізованих медичних закладів повинен бути розроблений таким чином, щоб зосередитися на 6, 18 та 30 місяцях після операції (тобто часових точках максимального ризику рецидиву). Ми вважаємо, що у цей період обов'язково необхідно проводити КТ з контрастуванням.

Керівництва, запропоновані основними онкологічними організаціями Європи та Північної Америки, такі як ESMO, NCCN, ASCO, мають між собою значні відмінності. Для того, щоб оцінити, які з існуючих керівництв доцільно

застосовувати, ми порівняли рекомендовані графіки спостережень ESMO [207], NCCN [208] та ASCO [209].

Американське товариство клінічних онкологів (ASCO) пропонує організовувати візити пацієнтів до лікаря кожних 6 місяців протягом перших 2 років, а потім щорічно з метою виявлення нових первинних пухлин легень та рецидивів. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки вважається оптимальним методом спостереження. Виконання ПЕТ-КТ та МРТ головного мозку для рутинного спостереження у пацієнтів з I-III стадіями недрібноклітинного раку легень вважається недоцільним [209].

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (ESMO) візити спостереження потрібно виконувати кожні 3-6 місяців протягом 2-3 років після оперативного втручання, а в подальшому – щорічно. КТ або, у разі недоступності КТ, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки у поєднанні з фізикальним обстеженням вважаються достатньо ефективними для оцінювання стану пацієнтів [207].

Національна розширена онкологічна мережа (NCCN) рекомендує фізикальне обстеження та КТ з контрастуванням кожні 4–6 місяців протягом 2 років, після цього – фізикальне обстеження та КТ без контрастування щорічно [208].

Перший та другий піки рецидивів захворювання можна зафіксувати, дотримуючись будь-якого керівництва, оскільки кожне із них пропонує виконувати обстеження у часових точках 6 та 18 місяців після оперативного втручання. Проте із піком у 30 місяців та 42 місяці (для некурців) виникають складнощі, бо ці часові точки припадають на відповідно 2,5 та 3,5 роки після операції. Проте, згідно керівництв NCCN, ASCO та ESMO обстеження повинні припадати на період 3 та 4 роки, тобто основна кількість випадків повернення хвороби настає на пів року раніше. У такому випадку рецидив реєструється невчасно і захворювання виявляється більш занедбаним, що неодмінно негативно впливає на подальшу якість і тривалість життя пацієнтів.

Дані, отримані під час виконання дослідження, дозволяють нам рекомендувати проведення КТ кожні 6 місяців протягом перших 5 років після радикального хірургічного лікування, а в подальшому – щорічно. Зважаючи на високий ризик виникнення не лише локорегіонарних рецидивів та метастазів в легенях, але і метастазів у інших органах, вважаємо за доцільне виконувати таким пацієнтам КТ органів грудної та черевної порожнини, головного мозку з контрастуванням. Для курців точками особливої уваги повинні бути 6 та 30 місяців, а для осіб, що не палять – 42 місяці.

Сподіваємося, що дані, отримані під час роботи над дисертаційним дослідженням, будуть корисними для практикуючих лікарів та дозволять виявляти пацієнтів високого ризику рецидиву з метою вчасної персоніфікації діагностичного та лікувального процесів.

Матеріали з даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.

2. Смородська О. М., Москаленко Ю. В., Винниченко І. О., Привалова А. О., Костюченко В. В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021;2(18):116-123. DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.116. 3. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *EUMJ*. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388)

3. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph/ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>

5. Smorodska, O.M., Moskalenko, Yu.V., Vynnychenko, I.O., Vynnychenko, O.I., Kostuchenko, V.V. 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: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379>
6. Moskalenko, Y. V., Vynnychenko, I. O., Smorodska, O. M., Vynnychenko, O. I., Moskalenko, R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi: <https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019>
7. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Шевченко А.С. Поширеність тютюнопаління серед хворих на ранній та місцево-поширений рак легень (I-III стадії). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 17–18.
8. Smorodska O., Moskalenko Yu, Kuzmenko V. Prognostic factors for surgically resected NSCLC. *Biomedical perspectives III; International Medical Conference; October 26-28, 2021; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2021. p. 105*
9. Смородська О., Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. Молодіжна наука заради миру та розвитку; Міжнародна науково-практична конференція; 9–11 листопада 2022 року; Чернівці (Україна); Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича; 2022. с. 62-64
10. Smorodska O., Moskalenko Yu, Vynnychenko I., Moskalenko R. Epidemiological features of lung cancer in Sumy region. *Biomedical perspectives; International Medical Conference; October 16-18, 2019; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2019. p. 137*
11. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Predictors of lung cancer recurrence in surgically treated patients. *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC "Sci-conf.com.ua". Lviv, Ukraine. 2023. Pp. 129-131. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi->*

mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv.

12. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Sex – age characteristics of morbidity and mortality in patients with non-small cell lung cancer in Ukraine. Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference. Lisbon, Portugal. Pp. 154-156. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/science-trends-and-modern-methods-of-solving-problems/>

ВИСНОВКИ

Рецидивування злоякісних новоутворень залишається актуальною та невирішеною проблемою в онкології. Рак легень є дуже агресивним захворюванням, яке включає різні гістологічні підтипи з чіткими клініко-патологічними та молекулярними особливостями. Предметом наукових дискусій є виявлення факторів ризику, пов'язаних із поверненням хвороби. У дисертаційній роботі вирішується актуальне питання встановлення незалежних предикторів рецидиву недрібноклітинного раку легень у радикально прооперованих пацієнтів зі стадіями ІВ – ІІІА, що отримали курси ад'ювантної хіміо- або хіміопроменевої терапії.

1. Показники захворюваності та смертності від раку легень в Сумській області вищі за середньоукраїнські на 7% та 3% відповідно. За період з 2014 по 2019 роки не зареєстровано тенденції до зниження чи підвищення показників. Коливання перебувало у межах 10%. У порівнянні з показниками країн Східної Європи захворюваність в Україні та Сумській області залишається практично вдвічі нижчою. Серед жінок захворюваність поступово збільшується після 50 років і досягає піку у віковій категорії 70 – 84 роки, серед чоловіків приріст починається після 40 років, пік – у 65 – 74 роки. Піки смертності припадають на вік 70 – 74 роки для чоловіків, 80 – 84 роки для жінок. Статеві – вікові характеристики захворюваності та смертності корелюють зі світовими трендами.

2. Використовуючи клінічні дані, лабораторне, гістологічне, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку даних було встановлено, що незалежними предикторами рецидиву недрібноклітинного раку легень у пацієнтів з ІВ-ІІІА стадією, що отримали радикальне лікування є категорія Т, ступінь патогістологічної градації пухлини та статус паління. На рецидив також впливають категорія N та стать. Найвищий ризик рецидиву спостерігається в часових точках 6, 18 та 30 місяців. У осіб, що не палили

протягом життя найвища ймовірність повернення хвороби через 42 місяці після операції.

3. Найпоширенішим варіантом рецидивування недрібноклітинного раку легень є поява місцеворегіонарних (23,8 % випадків) та віддалених метастазів у легені (21,5 %). У 16,7 % осіб злюкисне захворювання поширювалося на нирки. Метастази в кістки, лімфатичні вузли шиї, печінку та головний мозок мали по 9,5% пацієнтів.

4. Досліджувані біологічні маркери (PD-L1, Ki67, p53, EGFR та ALK) не допомогли моделі спрогнозувати рецидив захворювання. Для статистичної достовірності необхідне проведення дослідження на більшій когорті пацієнтів та у аспекті порівняння взаємного впливу кількох імуногістохімічних маркерів.

5. Незалежним предиктором рецидиву у радикально прооперованих пацієнтів було встановлено індекс системного запалення (SII), визначений на етапі безпосередньо перед початком хіміотерапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі отриманих у дослідженні даних було запропоновано оцінювати ризик рецидиву недрібноклітинного раку легень у радикально прооперованих пацієнтів зі стадіями ІВ – ІІІА шляхом заповнення анкети лікарем-онкологом. Даний захід рекомендується проводити на етапі безпосередньо перед початком ад'ювантної хіміо- чи хіміопроменевої терапії.

2. Оскільки тютюнопаління є незалежним предиктором повернення хвороби, рекомендується запропонувати пацієнту участь у програмі по припиненню паління або надати йому комплекс рекомендацій згідно стандартів NCCN по лікуванню тютюнової залежності у онкологічних хворих.

3. Найвища ймовірність рецидиву захворювання спостерігається в часових точках 6, 18 та 30 місяців, а у осіб, що не палили протягом життя – через 42 місяці після радикального оперативного втручання. Саме тому у період спостереження рекомендується виконання КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та головного мозку з контрастуванням кожних 6 місяців впродовж перших 5 років, в подальшому – щорічно.

ПРИМІТКИ

Основні результати дисертаційної роботи опубліковані у співавторстві з Москаленко Ю. В., Винниченко І.О., Москаленко Р.А.

Москаленко Ю.В. запропонувала пов'язати тематику дисертаційної роботи з вивченням факторів, які впливають на прогноз раку легень. Науковим керівником було запропоновано модель дослідження, сформульовано мету, основні задачі дослідження. Москаленко Ю.В. приймала активну участь у написанні статей, обговоренні результатів, статистичній обробці даних.

Винниченко І.О надав можливість отримати доступ до пацієнтів, їх первинної документації та біологічних матеріалів, консультував у питаннях отриманих результатів, приймав активну участь та надавав рекомендації у написанні статей.

Москаленко Р.А. – керував процесом морфологічних досліджень, надавав змістовні консультації у питаннях гістологічних та імуногістохімічних досліджень, приймав участь у обговоренні результатів та підготовці до друку статей.

Хочу висловити слова великої подяки та глибокої пошани своєму науковому керівнику к.мед.н, доценту Москаленко Юлії Василівні за допомогу у виборі теми дослідження, мотивацію, керівництво, постійну підтримку під час проведення дисертаційного дослідження та терпіння.

Щиро вдячна колективу кафедри онкології та радіології СумДУ за сприяння під час роботи над дисертацією та активне обговорення результатів під час проведення наукових та методичних семінарів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., DeCamp, M., Dilling, T. J., Dowell, J., Gettinger, S., Grotz, T. E., Gubens, M. A., Hegde, A., Lackner, R. P., Lanuti, M., Lin, J., ... Hughes, M. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(5), 497–530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>
3. Endo C, Sakurada A, Notsuda H, Noda M, Hoshikawa Y, Okada Y, Kondo T. Results of long-term follow-up of patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012 Apr;93(4):1061–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.004. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22386090.
4. Huang P, Illei PB, Franklin W, Wu PH, Forde PM, Ashrafinia S, Hu C, Khan H, Vadvala HV, Shih IM, Battafarano RJ, Jacobs MA, Kong X, Lewis J, Yan R, Chen Y, Housseau F, Rahmim A, Fishman EK, Ettinger DS, Pienta KJ, Wirtz D, Brock MV, Lam S, Gabrielson E. Lung Cancer Recurrence Risk Prediction through Integrated Deep Learning Evaluation. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 27;14(17):4150. doi: 10.3390/cancers14174150. PMID: 36077686; PMCID: PMC9454871.
5. Wong JK, Shaikh T, DeMora L, Zhang E, Borghaei H, Hayes SB, Kumar S, Meyer JE, Hallman MA. Predictors of Distant Recurrence Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2020 Apr;43(4):243-248. doi: 10.1097/COC.0000000000000662. PMID: 31913907; PMCID: PMC7103551.
6. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Oshio Y, Hashimoto M, Igarashi T, Kataoka Y, Kaku R, Namura Y, Akazawa A. Decrease in performance status after lobectomy

means poor prognosis in elderly lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2017 Jun;9(6):1525-1533. doi: 10.21037/jtd.2017.04.37. PMID: 28740665; PMCID: PMC5506121

7. Baine MJ, Verma V, Schonewolf CA, Lin C, Simone CB 2nd. Histology significantly affects recurrence and survival following SBRT for early-stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 Apr; 118:20-26. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.021. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29571997.

8. Jiao X, Wang Y, Wang F, Wang X. Recurrence pattern and its predictors for advanced gastric cancer after total gastrectomy. *Medicine (Baltimore).* 2020 Dec 18;99(51): e23795. doi: 10.1097/MD.00000000000023795. PMID: 33371151; PMCID: PMC7748337.

9. Shaverdian N, Veruttipong D, Wang J, Kupelian P, Steinberg M, Lee P. Location Matters: Stage I Non-Small-cell Carcinomas of the Lower Lobes Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy Are Associated With Poor Outcomes. *Clin Lung Cancer.* 2017 Mar;18(2): e137-e142. doi: 10.1016/j.clcc.2016.09.001. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27908620.

10. Tsukioka T, Izumi N, Komatsu H, Inoue H, Miyamoto H, Ito R, Kimura T, Nishiyama N. Tumor Size and N2 Lymph Node Metastasis Are Significant Risk Factors for Early Recurrence in Completely Resected Centrally Located Primary Lung Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2021 Apr;41(4):2165–2169. doi: 10.21873/anticancer.14989. PMID: 33813428.

11. Liu L, Zhang J, Wang G, Zhao K, Guo C, Chen Y, Huang C, Li S. Prognostic factors of T2aN0M0 (T3-4cmN0M0, stage IB) non-small-cell lung cancer after surgery: Single-center real-world research. *Thorac Cancer.* 2021 Dec;12(24):3319-3326. doi: 10.1111/1759-7714.14204. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34734467; PMCID: PMC8671902.

12. Guo W, Sun S, Guo L, et al. Elevated SLC2A1 Expression Correlates with Poor Prognosis in Patients with Surgically Resected Lung Adenocarcinoma: A Study Based on Immunohistochemical Analysis and Bioinformatics. *DNA Cell Biol.* 2020

Apr;39(4):631-644. doi: 10.1089/dna.2019.5291. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32096653.

13. Ronchi A, Pagliuca F, Zito Marino F, Accardo M, Cozzolino I, Franco R. Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2021 Jul; 72:114-122. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.03.002. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165319.

14. Carreras J, Kikuchi Y, Miyaoka M, et al. A Single Gene Expression Set Derived from Artificial Intelligence Predicted the Prognosis of Several Lymphoma Subtypes; and High Immunohistochemical Expression of TNFAIP8 Associated with Poor Prognosis in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *AI.* 2020;1(3):342-360. doi:<https://doi.org/10.3390/ai1030023>

15. Turker S, Cilbir E, Guven DC, Karacin C, Yalcin S. The relation between inflammation-based parameters and survival in metastatic pancreatic cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021 Apr-Jun;17(2):510-515. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_773_19. PMID: 34121700.

16. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 27;22(15):8002. doi: 10.3390/ijms22158002. PMID: 34360768; PMCID: PMC8348168.

17. Peres LC, Townsend MK, Birmann BM, Conejo-Garcia JR, Kim Y, Kubzansky LD, Magpantay LI, Martinez-Maza O, Tworoger SS. Circulating Biomarkers of Inflammation and Ovarian Cancer Risk in the Nurses' Health Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Apr;30(4):710-718. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1390. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33563649; PMCID: PMC8649851.

18. Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, Byrne KS, Guida F, Sandanger TM, Johansson M. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *Eur J Epidemiol.* 2021 Aug;36(8):841-848. doi: 10.1007/s10654-021-00752-6. Epub 2021 May 25. PMID: 34036468; PMCID: PMC8416852.

19. Yang D, Liu Y, Bai C, Wang X, Powell CA. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States. *Cancer Letters*. 2020; 468:82–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2020.01.010>
20. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(1):1–24.
21. Komiya T, Powell E, Vu CC, Guddati AK. Role of T0 status in overall survival for unresectable stage III non-small cell lung cancer: A NCDB analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2020; 148:8–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.021>
22. Frega S, Dal Maso A, Ferro A, Bonanno L, Conte PF, Pasello G. Heterogeneous tumor features and treatment outcome between males and females with lung cancer (LC): Do gender and sex matter? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019; 138:87–103. doi:<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.012>.
23. Arrieta O. I.9-1 lung cancer epidemiology, diagnosis and treatment: Release of the special issue by "Salud pública de México". *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(11). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.104>
24. Kuo C-N, Liao Y-M, Kuo L-N, Tsai H-J, Chang W-C, Yen Y. Cancers in Taiwan: Practical insight from epidemiology, treatments, biomarkers, and cost. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(12):1731–41.doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.08.023>.
25. Wang S, Liu S, Air Pollution and Lung Cancer Risks. *Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition)*.2019; 29-40. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11823>
26. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest*. 2020;157(5):1322–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.025>
27. Khajuri O, Sharma N, Epigenetic targeting for lung cancer treatment via CRISPR/Cas9 technology, *Advances in Cancer Biology – Metastasis*. 2021;3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2021.100012>.

28. MacRosty CR, Rivera MP. Lung cancer in women. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41(1):53–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.005>.
29. Mar J, Arrospide A, Iruretagoiena ML, Clèries R, Paredes A, Elejoste I, et al. Changes in lung cancer survival by TNM stage in the Basque Country from 2003 to 2014 according to period of diagnosis. *Cancer Epidemiology*. 2020; 65:101668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101668>.
30. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in cancer: Signaling Mechanisms, drugs, and acquired resistance. *Cancers*. 2021;13(11):2748. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13112748>
31. Liu X, Wang P, Zhang C, Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(30):50209–20. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16854>
32. Chang I, Jiang S, Yang J, Su W, Chien L, Hsiao C, et al. Genetic Modifiers of Progression-Free Survival in Never-Smoking Lung Adenocarcinoma Patients Treated with First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(5):663–73.
33. Smorodska, O.M., Moskalenko, Yu.V., Vynnychenko, I.O., Vynnychenko, O.I., Kostuchenko, V.V. 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: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379>
34. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2019;121(9):725–37. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>
35. Wu S, Shih J. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Molecular Cancer*. 2018;17(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>

36. Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2019;145(1):284–94. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.32097>
37. Santoni-Rugiu E, Melchior L, Urbanska E, Jakobsen J, Stricker K, Grauslund M, et al. Intrinsic resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers*. 2019;11(7):923. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11070923>
38. Stewart EL, Tan SZ, Liu G. Known and putative mechanism of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):67–81. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.06>
39. Bellevicine C, Bianco A, Malapelle U, et al. Performance of EGFR mutant-specific antibodies in different cytological preparations: a validation study. *Cytopathology*. 2015;26(2):99–105.
40. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors – Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321–346. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>
41. Jin Kang, Qiu-Mei Deng, Kai-Cheng Peng, et al. Clinicopathological features and resistance mechanisms in HIP1-ALK-rearranged lung cancer: A multicenter study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;61(4):177–186. doi: <https://doi.org/10.1002/gcc.23005>
42. Solomon BJ, Kim D, Wu Y, et al. Final Overall Survival Analysis from a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251–2258. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>

43. Lu Y, Fan Z, Zhu S, et al. A new ALK inhibitor overcomes resistance to first- and second-generation inhibitors in NSCLC. *EMBO Mol Med* (2022)14: e14296. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.202114296>

44. Uruga H, Mino-Kenudson M. ALK (D5F3) CDx: an immunohistochemistry assay to identify ALK-positive NSCLC patients. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11: 147–155. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S156672>

45. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology*. 2019;30: 1121–1126. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>

46. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4): iv192-iv237. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>

47. Wanga W, Chengb G, Zhang G, et al. Evaluation of a new diagnostic immunohistochemistry approach for ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020; 146:224–229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.06.019>

48. Chang Y, Liang Y, Liao L, et al. ROS1 immunohistochemistry as a screening tool for detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: Comparison between SP384 and D4D6 clones. *J of Clin Oncol*. 2020;38(15):146–54. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21733

49. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph/ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>

50. Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, et al. Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in BRAF-mutant lung cancer.

Clin Cancer Res.2019; 25:158–165. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR18-2062>

51. Seto K, Haneda M, Masago K, et al. Negative reactions of BRAF mutation-specific immunohistochemistry to non-V600E mutations of BRAF. *Pathology International*. 2020;70(5):253–261. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.12903>

52. Menga P, Koopmana B, Kok K, et al. Combined osimertinib, dabrafenib and trametinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer patients with an osimertinib-induced BRAF V600E mutation. *Lung Cancer*. 2020; 146:358–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.036>

53. Moskalenko, Y. V., Vynnychenko, I. O., Smorodska, O. M., Vynnychenko, O. I., Moskalenko, R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi: 10.31640/JVD.4.2019

54. Tsao MS, Kerr KM, Hirsch FR. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Colorado: An international association for the study of lung cancer publication, 2017. p.132

55. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee.2019;15(4):499–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>

56. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Pembrolizumab: Results from the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 1; 37(28): 2518–2527. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>

57. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed DeathLigand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol*. 2017;35(34):3867–3876. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7642>

58. Murakami S. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert review of Anticancer Therapy*. 2019;19(12):1009–1016. doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1699407>

59. Seze Ar, Kilickap S, Gümüş M. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592–604. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)

60. Olajuyin AM, Georgewill SI, Olajuyin AK, et al. CD 80 and CD 86 Expression, Clinical Implications Are Cancer Dependent as Revealed Through Pan-cancer Analysis. *Research Square*; 2021. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-606743/v1>

61. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab with or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):661–674. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>

62. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective. *OncoTargets and Therapy*. 2013; 7:57–68. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S53876>

63. Barnoud T, Indeglia A, Murphy ME. Shifting the paradigms for tumor suppression: lessons from the p53 field. *Oncogene*. 2021; 40:4281–4290. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01852-z>

64. Li Y, Li T, Tang Y, Zhan Z, Ding L, Song L, et al. The function of a heterozygous p53 mutation in a Li-Fraumeni syndrome patient. *PLoS ONE*. 2020;15(6): e0234262. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234262>

65. Pearson S, Jia H, Kandachi K. China approves first gene therapy. *Nature Biotechnology*. 2004.22(1): 3–4. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt0104-3>

66. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:749–58. PMID 19776744. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2723>

67. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer*. 1983;31(1):13–20. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910310104>. PMID 6339421.

68. Wei D, Chen W, Meng R, et al. Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: an up-dated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14,732 patients. *Respiratory Research*.2018;19:150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0843-7>

69. Li Z, Li F, Pan C, et al. Tumor cell proliferation (Ki-67) expression and its prognostic significance in histological subtypes of lung adenocarcinoma. *Lung cancer*. 2021; 154:69–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.009>

70. Peng H, Tan X, Wang Y, et al. Clinical significance of Ki67 and circulating tumor cells with an epithelial-mesenchymal transition phenotype in non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res* 2020;12(6):2916–2928. ISSN:1943-8141/AJTR0107961

71. Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet*, 357(9255), 539e545. doi:[dhttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).

72. Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 119:199-245. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.09.004

73. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl. Lek. Listy* 2001; 102: 5–14.

74. Jia CP, Chen H, Sun B. Research advances on the value of preoperative systemic inflammatory response index in predicting the prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019;57(11):862-865. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.11.013

75. Banna GL, Friedlaender A, Tagliamento M, et al. Biological Rationale for Peripheral Blood Cell-Derived Inflammatory Indices and Related Prognostic Scores in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(12):1851-1862. doi:10.1007/s11912-022-01335-6.

76. Rebuzzi SE, Prelaj A, Friedlaender A, et al. Prognostic scores including peripheral blood-derived inflammatory indices in patients with advanced non-small-

cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 179:103806. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103806

77. Song Y, Cheng D, Luo Y, et al. Dynamic changes of hematological indices in oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Otolaryngol*. 2022;142(9-12):705-711. doi:10.1080/00016489.2022.2140823

78. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi:10.4149/BLL_2021_078

79. Copija A, Nowakowska-Zajdel E, Janion K, Walkiewicz K. Clinical Characteristics of Colorectal Cancer Patients in terms of Selected Platelet Indices. *Dis Markers*. 2020; 2020:6145604. Published 2020 Oct 8. doi:10.1155/2020/6145604

80. Diao, P., Wu, Y., Li, J. et al. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection. *J Transl Med* 16, 365 (2018). doi:https://doi.org/10.1186/s12967-018-1742-x

81. Song M, Zhang Q, Song C, et al. The advanced lung cancer inflammation index is the optimal inflammatory biomarker of overall survival in patients with lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(5):2504-2514. doi:10.1002/jcsm.13032

82. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman II. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(6):886-894. doi:10.21037/tlcr.2019.11.16

83. Jin J, Yang L, Liu D, Li WM. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2021; 20:1533033820983085. doi:10.1177/1533033820983085

84. Gong J, Jiang H, Shu C, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):51. Published 2019 May 31. doi:10.1186/s13048-019-0527-z

85. Lu C, Zhou L, Ouyang J, Yang H. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(24):e15876. doi:10.1097/MD.00000000000015876
86. Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018; 481:142-146. doi:10.1016/j.cca.2018.03.008
87. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018; 55:128-138. doi:10.1016/j.ijssu.2018.05.030
88. Tham T, Olson C, Khaymovich J, Herman SW, Costantino PD. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(7):1663-1670. doi:10.1007/s00405-018-4972-x
89. Xu Z, Zhang J, Zhong Y, et al. Predictive value of the monocyte-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(38): e27244. doi:10.1097/MD.00000000000027244
90. Tokumaru S, Koizumi T, Sekino Y, et al. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is a Predictive Biomarker of Response to Treatment with Nivolumab for Gastric Cancer. *Oncology*. 2021;99(10):632-640. doi:10.1159/000517344
91. Ma JY, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018; 50:67-71. doi:10.1016/j.ijssu.2018.01.002
92. Okuno K, Tokunaga M, Yamashita Y, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio is the most predictive inflammatory response marker of survival in gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(7):2287-2294. doi:10.1007/s00423-021-02230-9
93. Hu G, Liu G, Ma JY, Hu RJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta*. 2018; 486:44-48. doi:10.1016/j.cca.2018.07.029

94. Yokota M, Katoh H, Nishimiya H, et al. Lymphocyte-Monocyte Ratio Significantly Predicts Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *J Surg Res.* 2020; 246:535-543. doi:10.1016/j.jss.2019.09.034

95. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2020;26(31):4639-4655. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4639

96. Cananzi FCM, Minerva EM, Samà L, et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio predicts recurrence in gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2019;119(1):12-20. doi:10.1002/jso.25290

97. Wang Q, Qiao W, Liu B, et al. The monocyte to lymphocyte ratio not only at baseline but also at relapse predicts poor outcomes in patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):98. Published 2022 Mar 4. doi:10.1186/s12876-022-02180-6

98. Zhang L, Qin S, Chen H, Hu Z, Li S. Diagnostic Values of the Prealbumin-to-Fibrinogen, Albumin-to-Fibrinogen, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratios in Gastric Cancer. *Ann Clin Lab Sci.* 2021;51(3):385-392.

99. Liu J, Wu P, Lai S, et al. Preoperative Monocyte-to-lymphocyte Ratio Predicts for Intravesical Recurrence in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract After Radical Nephroureterectomy Without a History of Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(3): e156-e165. doi: 10.1016/j.clgc.2020.09.004

100. Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, Oikari S, Auvinen P. The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the monocyte-to-lymphocyte ratio in early breast cancer, especially in the HER2+ subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(1):63-72. doi:10.1007/s10549-020-05925-7

101. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016; 122:2158-2167.

102. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response*. 2021 Dec 15;19(4):15593258211064744. doi: 10.1177/15593258211064744. PMID: 34987341; PMCID: PMC8689621.

103. Xu L, Yu S, Zhuang L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget*. 2017; 8:34954-34960.

104. Li S, Lan X, Gao H, et al. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143:2455-2468.

105. Gu L, Ma X, Wang L, et al. Prognostic value of a systemic inflammatory response index in metastatic renal cell carcinoma and construction of a predictive model. *Oncotarget*. 2017; 8:52094-52103

106. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharm*. 2018; 65:503-510.

107. Chen Y, Jiang W, Xi D, et al. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Invest Med*. 2019; 67:691-698.

108. Chen Y, Jin M, Shao Y, Xu G. Prognostic value of the systemic inflammation response index in patients with adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: A propensity score-matched analysis. *Dis Markers*. 2019; 2019:4659048.

109. Li S, Yang Z, Du H, et al. Novel systemic inflammation response index to predict prognosis after thoracoscopic lung cancer surgery: a propensity score-matching study. *ANZ J Surg*. 2019;89: E507-E513.

110. Zheng Y, Chen Y, Chen J, et al. Combination of systemic inflammation response index and platelet-to-lymphocyte ratio as a novel prognostic marker of upper

tract urothelial Carcinoma after radical Nephroureterectomy. *Front Oncol.* 2019; 9:914.

111. Lin J, Chen L, Chen Q, et al. Prognostic value of preoperative systemic inflammation response index in patients with oral squamous cell carcinoma: Propensity score-based analysis. *Head Neck*; 2020;42(11):3263-3274.

112. Sun L, Hu W, Liu M, et al. High Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Indicates Poor Outcome in Gallbladder Cancer Patients with Surgical Resection: A Single Institution Experience in China. *Cancer Res Treat.* 2020;52(4):1199-1210. doi:10.4143/crt.2020.303

113. Chen L, Kong X, Wang Z, Wang X, Fang Y, Wang J. Pretreatment systemic inflammation response index in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator. *Cancer Manag Res.* 2020; 12:1543-1567.

114. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A novel prognostic marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for operable cervical cancer patients. *Front Oncol.* 2020; 10:766.

115. Pacheco-Barcia V, Mondéjar Solís R, France T, et al. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2020;20(2):254-264. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.010

116. Xin Y, Zhang X, Li Y, et al. A Systemic Inflammation Response Index (SIRI)-Based Nomogram for Predicting the Recurrence of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma After Radiofrequency Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(1):43-53. doi:10.1007/s00270-021-02965-4

117. Huang Y, Chen Y, Zhu Y, et al. Postoperative Systemic Immune-Inflammation Index (SII): A Superior Prognostic Factor of Endometrial Cancer. *Front Surg.* 2021; 8:704235. Published 2021 Oct 22. doi:10.3389/fsurg.2021.704235

118. Fest J, Ruiter R, Mulder M, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2020;146(3):692-698. doi:10.1002/ijc.32303

119. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20:6212–22.

120. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017; 23:6261–72.

121. Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg* 2018. 10.1097/SLA.0000000000002660. [Epub ahead of print]

122. Coutu BG, Johnson KC, Bhirud A, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Association with Survival in Patients Undergoing Trimodality Therapy for Lung Cancer. *Oncology*. 2022;100(5):247-256. doi:10.1159/000520989

123. Fu S, Yan J, Tan Y, Liu D. Prognostic value of systemic immune-inflammatory index in survival outcome in gastric cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(2):344-354. doi:10.21037/jgo-20-252

124. Tang R, Deng JP, Zhang L, et al. Prognostic significance of the skeletal muscle index and systemic inflammatory index in patients with lymph node-positive breast cancer after radical mastectomy. *BMC Cancer*. 2022;22(1):234. Published 2022 Mar 3. doi:10.1186/s12885-022-09312-x

125. Kars A, Sahin A, Kılıç K, Sakat MS, Bilen A. Systemic immune inflammation index in differentiated thyroid cancers. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022;42(2):150-154. doi:10.14639/0392-100X-N1665

126. Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):197. Published 2020 Aug 7. doi:10.1186/s12957-020-01974-w

127. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol*. 2019;26(1):31-47. doi:10.1111/iju.13801

128. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*.2017;151:193-203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780786
129. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Mar 1;17(3):362-87.
130. Kim CH, Kim SH, Park SY, Yoo J, Kim SK, Kim HK. Identification of EGFR mutations by immunohistochemistry with EGFR mutation-specific antibodies in biopsy and resection specimens from pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):653-660. doi: 10.4143/crt.2014.118. Epub 2015 Jan 30.
131. Savic S, Diebold J, Zimmermann A-K, et al. Screening for ALK in non-small cell lung carcinomas: 5A4 and D5F3 antibodies perform equally well, but combined use with FISH is recommended. *Lung Cancer*. 2015; 89: 104-109. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.05.012. Epub 2015 May 21.
132. Rice SJ, Belani CP. Diversity and heterogeneity of immune states in non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. *PLoS One*. 2021 Dec 2;16(12): e0260988. doi: 10.1371/journal.pone.0260988. PMID: 34855926; PMCID: PMC8638918.
133. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 23* Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm
134. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2019-2020. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 22* Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
135. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2018- 2019. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bulletin of*

the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 21 Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm

136. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2017- 2018. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 20 Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm

137. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2016- 2017. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 19 Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm

138. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2015- 2016. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 18 Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm

139. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Guolak L. et al. Cancer in Ukraine, 2014- 2015. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 17 Available at: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm

140. Смородська О. М., Москаленко Ю. В., Винниченко І. О., Привалова А. О., Костюченко В. В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. Art of Medicine. 2021;2(18):116-123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116.

141. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Sex – age characteristics of morbidity and mortality in patients with non-small cell lung cancer in Ukraine. Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference. Lisbon, Portugal. Pp. 154-156. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/science-trends-and-modern-methods-of-solving-problems/>

142. Smorodska O., Moskalenko Yu, Vynnychenko I., Moskalenko R. Epidemiological features of lung cancer in Sumy region. Biomedical perspectives;

International Medical Conference; October 16-18, 2019; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2019. p. 137

143. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.

144. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Шевченко А.С. Поширеність тютюнопаління серед хворих на ранній та місцево-поширений рак легень (I-III стадії). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 17–18.

145. Smorodska O., Moskalenko Yu, Kuzmenko V. Prognostic factors for surgically resected NSCLC. *Boimedical perspectives III*; International Medical Conference; October 26-28, 2021; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2021. p. 105

146. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *EUMJ*. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388)

147. Смородська О., Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. Молодіжна наука заради миру та розвитку; Міжнародна науково-практична конференція; 9–11 листопада 2022 року; Чернівці (Україна); Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича; 2022. с. 62-64

148. World Health Organization (WHO). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. 2nd ed. WHO; 2018. Accessed December 2, 2020. apps.who.int/iris/handle/10665/272694

149. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70:460-479.

150. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019; 30:1162-1169.

151. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020; 382:503-513.

152. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#heading-One>

153. Venuta F, Diso D, Onorati I, Anile M, Mantovani S, Rendina EA. Lung cancer in elderly patients. *J Thorac Dis* 2016;8(Suppl 11): S908-S914. doi: 10.21037/jtd.2016.05.20

154. Guarga L, Ameijide A, Marcos-Gragera R, et al. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Sci Rep*. 2021;11(1):23274. Published 2021 Dec 2. doi:10.1038/s41598-021-02582-8

155. Linda Willén, Anders Berglund, Stefan Bergström, Johan Isaksson, Michael Bergqvist, Gunnar Wagenius & Mats Lambe (2022) Are older patients with non-small cell lung cancer receiving optimal care? A population-based study, *ActaOncologica*, 61:3, 309-317, DOI: 10.1080/0284186X.2021.2000637

156. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391:1023–1075.

157. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017 May;18(3):259-273.e8. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.002. Epub 2016 Jul 12. PMID: 28162945.

158. Choi J, Oh JY, Lee YS, et al. Clinical efficacy of adjuvant chemotherapy in stage IB (< 4 cm) non-small cell lung cancer patients with high-risk factors. *Korean J Intern Med*. 2022 Jan;37(1):127-136. doi: 10.3904/kjim.2020.011. Epub 2021 Jul 29. PMID: 32872735; PMCID: PMC8747921.

159. Suzuki M, Yoshida S, Moriya Y, Hoshino H, Mizobuchi T, Okamoto T, Yoshino I. Surgical outcomes of newly categorized peripheral T3 non-small cell lung cancers: comparisons between chest wall invasion and large tumors (>7 cm). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Oct;11(4):420-4. doi: 10.1510/icvts.2010.242743.

160. Chen M, Cao J, Zhang B, Pan L, Cai X. A Nomogram for Prediction of Overall Survival in Patients with Node-negative Gallbladder Cancer. *J Cancer*. 2019;10(14):3246-3252. Published 2019 Jun 2. doi:10.7150/jca.30046

161. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018 Mar;148(3):622-631. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.006. Epub 2017 Nov 12. PMID: 29137809.

162. Dong W, Horiuchi K, Tokumitsu H, Sakamoto A, Noguchi E, Ueda Y, Okamoto T. Time-Varying Pattern of Mortality and Recurrence from Papillary Thyroid Cancer: Lessons from a Long-Term Follow-Up. *Thyroid*. 2019 Jun;29(6):802-808. doi: 10.1089/thy.2018.0128. Epub 2019 May 1. PMID: 30931815.

163. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019 Mar 14;19(1):230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6. PMID: 30871490; PMCID: PMC6419427.

164. Biesalski HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A, et al. European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. *Lung Cancer Panel. CA Cancer J Clin*. 1998 May-Jun;48(3):167-76; discussion 164-6. doi: 10.3322/canjclin.48.3.167. PMID: 9594919.

165. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health*. 1994 Nov-Dec;85(6):385-8. PMID: 7895211.

166. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control*. 2005

Dec;14(6):396-404. doi: 10.1136/tc.2005.011288. PMID: 16319363; PMCID: PMC1748121.

167. Warren GW, Alberg AJ, Cummings KM, Dresler C. Smoking Cessation After a Cancer Diagnosis Is Associated with Improved Survival. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):705-708. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.002. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197939.

168. Simmons VN, Litvin EB, Jacobsen PB, Patel RD, McCaffrey JC, Oliver JA, Sutton SK, Brandon TH. Predictors of smoking relapse in patients with thoracic cancer or head and neck cancer. *Cancer*. 2013 Apr 1;119(7):1420-7. doi: 10.1002/cncr.27880. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23280005; PMCID: PMC3604135.

169. Rachel E. Gemine, Robin Ghosal, Gareth Collier, et al. Longitudinal study to assess impact of smoking at diagnosis and quitting on 1-year survival for people with non-small cell lung cancer. *Lung cancer*.2019;129;1-7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.028>

170. Gummerson SP, Lowe JT, Taylor KL, Lobo T, Jensen RE. The characteristics of patients who quit smoking in the year following a cancer diagnosis. *J Cancer Surviv*. 2022 Feb;16(1):111-118. doi: 10.1007/s11764-021-01009-7. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33641030.

171. Tang EK, Chen CS, Wu CC, Wu MT, Yang TL, Liang HL, Hsu HT, Wu FZ. Natural History of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules: Long-Term Observation of Different Interval Growth. *Heart Lung Circ*. 2019 Nov;28(11):1747-1754. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.015. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30268516.

172. Matsuo K, Mandelbaum RS, Machida H, Purushotham S, Grubbs BH, Roman LD, Wright JD. Association of tumor differentiation grade and survival of women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol*. 2018 Nov;29(6): e91. doi: 10.3802/jgo.2018.29. e91. PMID: 30207099; PMCID: PMC6189431.

173. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the

seventh edition TNM classification. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1494-1502. doi: 10.1378/chest.10-3279. Epub 2011 May 26. PMID: 21622548.

174. Puderecki M, Szumilo J, Marzec-Kotarska B. Novel prognostic molecular markers in lung cancer. *Oncol Lett*. 2020 Jul;20(1):9-18. doi: 10.3892/ol.2020.11541. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32565929; PMCID: PMC7286042.

175. Folescu R, Levai CM, Grigoraş ML, et al. Expression and significance of Ki-67 in lung cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(1):227-233. PMID: 29940632.

176. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016; 170:47-75. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_3. PMID: 27535389.

177. Scagliotti GV, Ferrari G, Leonardo E, Marchetti A, Torri V, Flann M. Prospective evaluation of the prognostic value of p53, K-ras, Ki67 in radically resected non-small cell lung cancers randomized in a clinical trial of adjuvant chemotherapy (ALPI trial). *Lung Cancer*, 1997, 18(Suppl 1):1

178. Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, Bivona L, Migliore M, Di Maria GU. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non-small cell lung cancer. *Multidiscip Respir Med*, 2012, 7(1):29.

179. Zheng K, Liu X, Ji W, Lu J, Cui J, Li W. The Efficacy of Different Inflammatory Markers for the Prognosis of Patients with Malignant Tumors. *J Inflamm Res*. 2021 Nov 3; 14:5769-5785. doi: 10.2147/JIR.S334941. PMID: 34764670; PMCID: PMC8573157.

180. He K, Si L, Pan X, Sun L, Wang Y, Lu J, Wang X. Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index (SII) as a Superior Predictor of Long-Term Survival Outcome in Patients With Stage I-II Gastric Cancer After Radical Surgery. *Front Oncol*. 2022 Feb 28; 12:829689. doi: 10.3389/fonc.2022.829689. PMID: 35296020; PMCID: PMC8918673.

181. Wang D, Guo D, Shi F, Zhu Y, Li A, Kong L, Teng F, Yu J. The predictive effect of the systemic immune-inflammation index for patients with small-

cell lung cancer. *Future Oncol.* 2019 Oct;15(29):3367-3379. doi: 10.2217/fon-2019-0288. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424272.

182. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018 Sep 7;9(18):3295-3302. doi: 10.7150/jca.25691. PMID: 30271489; PMCID: PMC6160683.

183. Rimini M, Casadei-Gardini A, Ravaioli A, Rovesti G, Conti F, Borghi A, Dall'Aglio AC, Bedogni G, Domenicali M, Giacomoni P, Tiribelli C, Bucchi L, Falcini F, Foschi FG, Bagnacavallo Study Group. Could Inflammatory Indices and Metabolic Syndrome Predict the Risk of Cancer Development? Analysis from the Bagnacavallo Population Study. *J Clin Med.* 2020 Apr 20;9(4):1177. doi: 10.3390/jcm9041177. PMID: 32325965; PMCID: PMC7231063.

184. Tian T, Lu J, Zhao W, Wang Z, Xu H, Ding Y, Guo W, Qin P, Zhu W, Song C, Ma H, Zhang Q, Shen H. Associations of systemic inflammation markers with identification of pulmonary nodule and incident lung cancer in Chinese population. *Cancer Med.* 2022 Jun;11(12):2482-2491. doi: 10.1002/cam4.4606. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35384389; PMCID: PMC9189452.

185. Song M, Zhang Q, Song C, Liu T, Zhang X, Ruan G, Tang M, Zhang X, Xie H, Zhang H, Ge Y, Li X, Zhang K, Yang M, Li Q, Liu X, Lin S, Xu Y, Li B, Li X, Wang K, Xu H, Li W, Shi H. Handgrip weakness, systemic inflammation indicators, and overall survival in lung cancer patients with well performance status: A large multicenter observational study. *Cancer Med.* 2022 Sep 8. doi: 10.1002/cam4.5180. Epub ahead of print. PMID: 36073671.

186. Huang W, Luo J, Wen J, Jiang M. The Relationship Between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Surg.* 2022 Jun 30; 9:898304. doi: 10.3389/fsurg.2022.898304. PMID: 35846963; PMCID: PMC9280894.

187. Qi J, Zhang J, Ge X, Wang X, Xu L, Liu N, Zhao L, Wang P. The Addition of Peripheral Blood Inflammatory Indexes to Nomogram Improves the Predictive Accuracy of Survival in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Patients.

Front Oncol. 2021 Oct 8; 11:713014. doi: 10.3389/fonc.2021.713014. PMID: 34692490; PMCID: PMC8531548.

188. Tong YS, Tan J, Zhou XL, Song YQ, Song YJ. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2017 Oct 31;15(1):221. doi: 10.1186/s12967-017-1326-1. PMID: 29089030; PMCID: PMC5664920

189. Abravan A, Salem A, Price G, Faivre-Finn C, van Herk M. Effect of systemic inflammation biomarkers on overall survival after lung cancer radiotherapy: a single-center large-cohort study. *Acta Oncol.* 2022 Feb;61(2):163-171. doi: 10.1080/0284186X.2021.2022201. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34979860.

190. Delikgoz Soykut E, Kemal Y, Karacin C, Karaoglanoglu O, Kurt M, Aytac Arslan S. Prognostic impact of immune inflammation biomarkers in predicting survival and radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022 Feb;66(1):146-157. doi: 10.1111/1754-9485.13341. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34632714.

191. Takeda T, Yamada T, Tanimura K, Nakano T, Ishida M, Tachibana Y, Shiotsu S, Horiuchi S, Hibino M, Okada A, Chihara Y, Takayama K. Prognostic Markers of Survival among Japanese Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving First-Line Alectinib. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 23;11(12):2170. doi: 10.3390/diagnostics11122170. PMID: 34943412; PMCID: PMC8699991

192. Ju Q, Huang T, Zhang Y, Wu L, Geng J, Mu X, Yan T, Zhang J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with different EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 12;100(6):e24640. doi: 10.1097/MD.00000000000024640. PMID: 33578585; PMCID: PMC7886494

193. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Kiefl R, Sellmer L, Walter J, Behr J, Tufman A. Systemic inflammation and pro-inflammatory cytokine profile predict response to checkpoint inhibitor treatment in NSCLC: a prospective study. *Sci Rep.*

2021 May 25;11(1):10919. doi: 10.1038/s41598-021-90397-y. PMID: 34035415; PMCID: PMC8149421

194. Shoji F, Kozuma Y, Toyokawa G, Yamazaki K, Takeo S. Complete Blood Cell Count-Derived Inflammatory Biomarkers in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Oct 21;26(5):248-255. doi: 10.5761/atcs.oa.19-00315. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074540; PMCID: PMC7641888.

195. Łochowski M, Rębowski M, Chałubińska-Fendler J, Zawadzka I, Łochowska B, Cieślik-Wolski B, Kozak J. Prognostic value of selected platelet parameters of patients operated for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1374-1383. doi: 10.21037/jtd-21-1401. PMID: 35693601; PMCID: PMC9186231.

196. Werner S, Heidrich I, Pantel K. Clinical management and biology of tumor dormancy in breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022 Jan;78:49-62. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.02.001. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33582172.

197. Rajan N, Khanal T, Ringel MD. Progression and dormancy in metastatic thyroid cancer: concepts and clinical implications. *Endocrine*. 2020 Oct;70(1):24-35. doi: 10.1007/s12020-020-02453-8. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779092; PMCID: PMC7530083.

198. Janowska A, Iannone M, Fidanzi C, Romanelli M, Filippi L, Del Re M, Martins M, Dini V. The Genetic Basis of Dormancy and Awakening in Cutaneous Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 23;14(9):2104. doi: 10.3390/cancers14092104. PMID: 35565234; PMCID: PMC9102235.

199. Dai J, Cimino PJ, Gouin KH 3rd, Grzelak CA, Barrett A, Lim AR, Long A, Weaver S, Saldin LT, Uzamere A, Schulte V, Clegg N, Pisarsky L, Lyden D, Bissell MJ, Knott S, Welm AL, Bielas JH, Hansen KC, Winkler F, Holland EC, Ghajar CM. Astrocytic laminin-211 drives disseminated breast tumor cell dormancy in brain. *Nat Cancer*. 2022 Jan;3(1):25-42. doi: 10.1038/s43018-021-00297-3. Epub 2021 Dec 24. PMID: 35121993; PMCID: PMC9469899.

200. Zhang M, Peng R, Wang H, Yang Z, Zhang H, Zhang Y, Wang M, Wang H, Lin J, Zhao Q, Liu J. Nanog mediated by FAO/ACLY signaling induces cellular dormancy in colorectal cancer cells. *Cell Death Dis.* 2022 Feb 17;13(2):159. doi: 10.1038/s41419-022-04606-1. PMID: 35177584; PMCID: PMC8854412.

201. Gourcerol D, Scherpereel A, Debeugny S, Porte H, Cortot AB, Lafitte JJ. Relevance of an extensive follow-up after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1357–64. doi: 10.1183/09031936.00086712. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23520312.

202. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC, Mahurin DM, Chao LC, Caputo NA, Naunheim KS, Flye MW, Gillespie KN, Johnson FE. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg.* 1995 Dec;222(6):700-10. doi: 10.1097/00000658-199512000-00003. PMID: 8526576; PMCID: PMC1235018.

203. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest.* 1999 Jun;115(6):1494–9. doi: 10.1378/chest.115.6.1494. PMID: 10378539.

204. van Meerbeeck JP, Sirimsi H. Cons: long-term CT-scan follow-up is not the standard of care in patients curatively treated for an early-stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 Aug;4(4):479-83. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.07.06. PMID: 26380191; PMCID: PMC4549483.

205. Tanaka I, Morise M. Current Immunotherapeutic Strategies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis in Non-Small Cell Lung Cancer with Oncogenic Driver Mutations. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 27;23(1):245. doi: 10.3390/ijms23010245. PMID: 35008669; PMCID: PMC8745513.

206. Ikeda S, Naito T, Miura S, Ito K, Furuya N, Misumi T, Ogura T, Kato T. Pharmacotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Performance Status 2 without Druggable Gene Alterations: Could Immune Checkpoint Inhibitors Be a Game Changer? *Cancers (Basel).* 2022 Oct 5;14(19):4861. doi: 10.3390/cancers14194861. PMID: 36230785; PMCID: PMC9562911.

207. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.

208. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hegde A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 May;20(5):497-530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025. PMID: 35545176.

209. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Detterbeck FC, Hearn JWD, Katz SI, Leighl NB, Levy B, Meyers B, Murgu S, Nekhlyudov L, Santos ES, Singh N, Tashbar J, Yankelevitz D, Altorki N. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):753-766. doi: 10.1200/JCO.19.02748. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829901.

ДОДАТКИ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор багатопрофільного
медичного лікувально-
діагностичного центру «МЕДЕЯ»

Ш Д.О. (Ким Д.О.)
02 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): дані про предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень.
2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М. (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31).
3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Krayets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.
4. **Впроваджено**: у діагностичну та клінічну роботу відділення хірургії багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
5. **Включено**: у практичну роботу відділення хірургії багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
6. **Результати впровадження**: введено у роботу відділення хірургії багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
7. **Термін впровадження**: січень-березень 2023 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: відділення хірургії багатопрофільного медичного лікувально-діагностичного центру «МЕДЕЯ».
9. **Зауваження, пропозиції**: не має.

Відповідальний(і) за впровадження:

завідувач відділення хірургії
багатопрофільного медичного
лікувально-діагностичного центру
«МЕДЕЯ»

В.А. Бабіч

ЗАТВЕРДЖУЮ


Директор медичного центру
хірургічного профілю «НАДІЯ»
А.В. Курочкін

«23» 02 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): дані про предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень.
2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М. (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31).
3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.
4. **Впроваджено**: у діагностичну роботу медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ»
5. **Включено**: у практичну роботу відділення хірургії медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ»
6. **Результати впровадження**: введено у роботу відділення хірургії медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ»
7. **Термін впровадження**: січень-березень 2023 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: медичного центру хірургічного профілю «НАДІЯ»
9. **Зауваження, пропозиції**: не має.

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач відділення хірургії

 Д.В. Муравський

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Харківського національного

медичного університету

проф. М. Москаленко Ю.В.

МІНІСТЕРСТВО

МЕДИЦИНИ

ХАРКІВСЬКИЙ

НАЦІОНАЛЬНИЙ

УНІВЕРСИТЕТ

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО

УНІВЕРСИТЕТУ

ХАРКІВСЬКОГО

НАЦІОНАЛЬНОГО

МЕДИЧНОГО


УНІВЕРСИТЕТУ

2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиція** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): дані про предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень.
 2. **Ким і коли запропонований:** Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М., (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31), протягом вересня 2022-січня 2023 року
 3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.
 4. **Де і коли впроваджено:** кафедра онкології Харківського національного медичного університету.
 5. **Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року:** Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
 6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань факторів ризику рецидиву недрібноклітинного раку легень.
 7. **Зауваження, пропозиції:** не має.
- Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології Харківського національного медичного університету (протокол № 17 від « 14 » 02 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри онкології
Харківського національного
медичного університету

 д.мед.н, проф. В.І. Старіков

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП СОР «Сумський
обласний клінічний онкологічний
центр»

Шевченко В.В.

05480998

2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): дані про предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень.
2. **Ким запропонований**: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М, (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31).
3. **Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.
4. **Впроваджено**: у діагностичну роботу СОКОЦ.
5. **Включено**: у практичну роботу торакального відділення СОКОЦ.
6. **Результати впровадження**: введено у роботу торакального відділення СОКОЦ.
7. **Термін впровадження**: січень-березень 2023 року.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження**: КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр».
9. **Зауваження, пропозиції**: не має.

Пропозиція обговорена і затверджена на нараді лікарів КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» (протокол № 7 від «14» 02 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження

завідувач торакального відділення

КНП СОР СОКОЦ

М.М. Кадурін

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної
роботи Буковинського
державного медичного
університету
Геруш І.В.



«10» 02 2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиція (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): дані про предиктори рецидиву недрібноклітинного раку легень.

2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М, (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31), протягом вересня 2022-січня 2023 року

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.

4. Де і коли введено: кафедра онкології та радіології Буковинського державного медичного університету.


5. Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року: Впровадження у навчальний процес на кафедрі онкології та радіології Буковинського державного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами; а також у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань факторів ризику рецидиву недрібноклітинного раку легень.

7. Зауваження, пропозиції: не має.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному семінарі кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету (протокол № 15 від «02» 2023 року).

Відповідальний(і) за впровадження
завідувач кафедри онкології та
радіології Буковинського
державного медичного університету

 д.мед.н, доц. В.Ю. Бодяка

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
та лікувальної роботиТернопільського національного
медичного університету іменіІ.Я.Горбачевського МОЗ України,
проф. Запорожан С. Й.

2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування, пропозиція (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): “Алгоритм прогнозування рецидиву недрібноклітинного раку легень”.

2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, науково-навчальний медичний інститут, кафедра онкології та радіології, доц. Москаленко Ю.В., асп. Смородська О.М. (40022, м. Суми, вул. Привокзальна, 31); вересень 2022 року.

3. Джерела інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.

4. Де і коли введено: кафедра онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету.

5. Результати застосування методу за період з вересня 2022 року по січень 2023 року: “Алгоритм прогнозування рецидиву недрібноклітинного раку легень” введено у лікувально-діагностичний та навчальний процес на кафедрі онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань факторів ризику рецидиву недрібноклітинного раку легень.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 2 від «10» 02. 2023 року).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

доктор мед. наук, професор

Галайчук І.Й.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Moskalenko Y, Smorodska O, Deineka V, Kravets O, Moskalenko R. Prognostic factors for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2022;26(3):239-246. doi:10.5114/wo.2022.120638.
2. Смородська О. М., Москаленко Ю. В., Винниченко І. О., Привалова А. О., Костюченко В. В. Поширеність раку легень: від локального до глобального. *Art of Medicine*. 2021;2(18):116-123. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.116.
3. Smorodska O, Moskalenko Y, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of disease recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *EUMJ*. 2022;10(4):379-388 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Moskalenko Y, Smorodska O. Lung cancer biomarkers. Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph/ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2022. p. 212–233. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-195-4-23>
5. Smorodska, O.M., Moskalenko, Yu.V., Vynnychenko, I.O., Vynnychenko, O.I., Kostuchenko, V.V. 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: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234379>
6. Moskalenko, Y. V., Vynnychenko, I. O., Smorodska, O. M., Vynnychenko, O. I., Moskalenko, R.A. PD-L1 testing as a way of personalizing the treatment of non-small cell lung cancer. *Likars'ka sprava*. 2019;5-6:40-45. doi: <https://doi.org/10.31640/JVD.4.2019>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Smorodska O., Moskalenko Yu, Vynnychenko I., Moskalenko R. Epidemiological features of lung cancer in Sumy region. *Biomedical perspectives; International Medical Conference; October 16-18, 2019; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2019*. p. 137
8. Смородська О.М., Москаленко Ю.В., Шевченко А.С. Поширеність тютюнопаління серед хворих на ранній та місцево-поширений рак легень (I-III стадії). У: *Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021*. с. 17–18
9. Smorodska O., Moskalenko Yu, Kuzmenko V. Prognostic factors for surgically resected NSCLC. *Biomedical perspectives III; International Medical Conference; October 26-28, 2021; Sumy (Ukraine), Sumy State University; 2021*. p. 105
10. Смородська О., Москаленко Ю. Індекси системної запальної реакції як фактор прогнозу рецидиву раку легень. *Молодіжна наука заради миру та розвитку; Міжнародна науково-практична конференція; 9–11 листопада 2022 року; Чернівці (Україна); Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича; 2022*. с. 62-64
11. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Predictors of lung cancer recurrence in surgically treated patients. *Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023*. Pp. 129-131. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv>.
12. Smorodska O.M., Moskalenko Yu.V. Sex – age characteristics of morbidity and mortality in patients with non-small cell lung cancer in Ukraine. *Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference. Lisbon, Portugal. 20–22 February 2023*. Pp. 154-156. URL: <https://eu-conf.com/ua/events/science-trends-and-modern-methods-of-solving-problems/>