

УДК 616.6-001.17:611.813.14-091.8]-085.361-092.9  
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.39

**Є. Р. Луців, Н. В. Огінська**

*Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

## КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЛЕГЕНЬ: ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИЧИНИ, ЗАКОНОМІРНОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ

**Резюме.** Рак легень є медичною проблемою світового рівня, саме тому чи не щодня проводяться нові дослідження з метою поглиблення знань про гістологічні особливості та розробки найменш шкідливої, але водночас ефективної терапії при різних типах даної онкології. У статті зібрано дані з різних досліджень, що стосуються раку легень, з акцентом на інформацію, надану за останнє десятиліття. Висвітлено характеристику типів раку легень на клітинному рівні, методи діагностики, а також особливості таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень (НДКРЛ). Достатньо уваги приділено причинам виникнення легеневого канцерогенезу (вплив куріння, радіації, схильність до раку після туберкульозу, генетичні чинники тощо) та процесам, які відбуваються при впливі на організм даних шкідливих факторів. Описано механізми виникнення пухлини, особливості мутацій, основні етапи та закономірності метастазування при раку легень.

**Ключові слова:** легені, канцерогенез, дихальна система, хіміотерапія.

Рак легень довгий час залишається важливою медико-соціальною проблемою, оскільки за рівнем смертності цей канцерогенез посідає провідне місце внаслідок постійного приросту кількості хворих. За статистикою, у XX та XXI столітті рак легень є найпоширенішою злоякісною пухлиною. Щорічно від цього захворювання помирають 1,6 млн. людей, що з упевненістю можна назвати глобальною проблемою сфери охорони здоров'я. За даними наданими GLOBOCAN у 2020 році у світі було зафіксовано 2,2 мільйона нових випадків канцерогенезу легень та зареєстровано 1,8 мільйона випадків смертей від цієї патології [1]. Отже, такий діагноз встановлено кожному десятому онкохворому, а помирає кожен п'ятий. Рак легень є другою за чисельністю причиною смерті людини (перша – серцево-судинні захворювання). У 2014 році в Україні зафіксовано 10518 смертей від раку легень різних типів.

Дослідження схильності за статтю до даного канцерогенезу показали, що чоловіки хворіють набагато частіше, аніж жінки. Приблизне числове співвідношення – це 5:1 [2]. Легенева карцинома займає третє місце серед злоякісних новоутворень у жінок, поступаючись лише раку кишечника та молочної залози, та перше місце у чоловіків. За результатами дослідження онкохворих, від раку легень помирає кожен третій чоловік і кожна шоста жінка [3]. Ця тенденція частково пояснюєть-

ся більшою кількістю чоловіків, які палять, переважанням чоловіків на важких та шкідливих підприємствах, а також певними фізіологічними відмінностями.

Найвища захворюваність та смертність характерні для економічно розвинених країн, а також країн, які стрімко розвиваються. Найбільш схильний до канцерогенезу легень контингент населення – це люди віком від 40 до 60 років. Наприклад, у Європі це пояснюється високою питомою вагою населення старше 65 років (14 %), у той час як в Африці дана вікова група становить в середньому 3 % від загальної кількості населення [4].

**Мета дослідження:** провести огляд літератури найвагомійших досліджень у напрямку вивчення канцерогенезу легень, визначити причини виникнення, характеристики типів, механізми та мутації, які виникають при ураженні, молекулярні взаємодії та сучасні альтернативи лікування раку легень. Аналіз даних з метою полегшення майбутніх досліджень.

**Основна частина. Типи раку легень та їх характеристика. Методи діагностики.** Пухлиноутворення легень є багатоетапним процесом, у якому відбулася низка генетичних змін, включаючи зміни онкогенів і генів-супресорів пухлин. Цитогенетичні порушення при раку легень дуже складні та деколи непербачувані, але було виявлено ряд рецидивуючих цитогенетичних за-

кономірностей. Багато з цих змін є загальними для усіх основних гістологічних груп раку легень, тоді як певні хромосомні аномалії корелюють зі стадією або ступенем пухлини. Окрім того, постійно виявлялися кілька молекулярних змін. Деякі з них поширені в різних гістологічних підтипах раку легень, і вони, очевидно, відіграють важливу роль у патогенезі. Чітке розуміння генетичних змін, що лежать в основі пухлиноутворення, забезпечить нові перспективи для ранньої діагностики та скринінгу осіб із високим ризиком.

Гістологія пухлини є важливим прогностичним чинником клінічного перебігу раку легень. Відбір зразків тканини для огляду патологоанатомом є найнадійнішим методом гістологічної класифікації, однак останні досягнення в аналізі медичних зображень показують доцільність радіологічних даних для подальшого опису характеристик захворювання та для стратифікації ризику. Правильне визначення типу та підтипу раку легень є запорукою доцільного та ефективного лікування, оскільки кожен підтип канцерогену вимагає конкретної терапевтичної взаємодії. Загалом існує три основних типи раку легень: недрібноклітинний рак, дрібноклітинний рак і карцином. Недрібноклітинний у свою чергу класифікується на аденокарциному легень, плоскоклітинний рак легень, а також великоклітинний рак легень. Нижче буде висвітлено особливості кожного типу даної онкології.

Як було сказано раніше, щороку реєструється щонайменше 2 мільйони випадків раку легень, з них 80-85 % випадків припадають на недрібноклітинний рак легень (далі НДКРЛ). Куріння тютюну залишається основним фактором ризику розвитку цього захворювання, але вплив радону та забруднення повітря також відіграють визначну роль. Більшості пацієнтів діагностують пізню стадію захворювання через неадекватні програми скринінгу та пізню появу клінічних симптомів, тому, пацієнти з цим типом раку мають дуже поганий прогноз. Для діагностики застосовується кілька підходів, а саме рентген, КТ, ПЕТ, а також гістологічне дослідження біопсії пухлини. Більшість пухлин НДКРЛ неоперабельні, саме тому діагностичним матеріалом доцільніше вважати невеликі біопсії або цитологічні зразки. Поєднання гетерогенності пухлини, поганої диференціації та мізерного діагностичного матеріалу призводить до патологічної невизначеності та, на жаль, часто до неправильного визначення підтипу та невідповідного лікування.

Термін НДКРЛ, як правило, застосовується до «різних типів бронхогенних карцином (тих, що виникають із слизової оболонки бронхів), які вклю-

чають аденокарциному, плоскоклітинну карциному та великоклітинну недиференційовану карциному». Плоскоклітинний рак зазвичай виникає із бронхів або більших бронхоол. Хоча в нормальному респіраторному епітелії немає плоских клітин, можна припустити, що цей підтип виникає із стовбурових клітин центрального відділу (вважається, що це базальні клітини), які зазнали перетворення на метапластичні попередники плоских клітин. Аденокарциноми можуть виникати з будь-якого відділу дихальної системи, хоча більшість є периферичними пухлинами, що виникають із загальної стовбурової клітини респіраторних бронхіол і альвеол [5]. Виявлена висока ефективність поєднання використання комплексу цитоморфологічних, імуноцитохімічних та цитогенетичних методів для уточнення природи неопластичних клітин і проведення диференційної діагностики метастазів аденокарцином [6], тому найближчим часом прогнозується розробка ефективного лікування даного підтипу. Недиференційований рак легень, є по суті сукупністю клітин, які підпадають під характеристику, як плоскоклітинного раку, так і клітин аденокарциноми, але не мають чіткої схеми лікування і вимагають повторного дообстеження.

Дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ) є агресивним захворюванням, на яке припадає приблизно 14 % усіх випадків раку легень. За 5 років виживає лише <7 % пацієнтів, більшість пацієнтів виживають лише 1 рік або менше після встановлення діагнозу. Агресивність захворювання пов'язана з хромотрипсисом, мутаціями генів відновлення ДНК, втратою гомеобоксу/CD44 та посиленням експресії протоонкогенного гена [7] і в DLL3 гені (розташ. на короткому плечі 19-ї зромосоми). На відміну від НДКРЛ, у лікуванні якого було досягнуто значного прогресу за допомогою «таргетної» терапії, досі не існує затверджених препаратів для ДКРЛ, хоча вже проводилися клінічні дослідження з використанням спеціальної таргетної анти-DLL3 терапії ровалпітузумабом, проте отримані результати потребують подальшого удосконалення схем терапії, бо незважаючи на доволі непогані результати в першій фазі клінічних досліджень, препарат показав суперечливі результати на подальших етапах [8]. Усі можливі методи хіміотерапії дрібноклітинного раку легень не виявляють ефективності, бо пухлина розвиває резистентність до них за дуже короткий термін.

Значні перешкоди прогресуванню лікуванню ДКРЛ включають:

- 1) відсутність методів раннього виявлення;
- 2) обмеження пухлинної тканини для трансляційного дослідження (наприклад, молекулярно-

го профілювання ДНК, РНК та/або білкових змін) через невеликі діагностичні біопсії та рідкісне використання хірургічної резекції при стандартному лікуванні;

3) швидке прогресування захворювання з поганим розумінням механізмів, що сприяє терапевтичній резистентності [9].

Карциноїди та великоклітинні нейроендокринні карциноми є рідкісними нейроендокринними пухлинами легень. Нещодавні геномні дослідження показали, що карциноїди в основному мають низький мутаційний фактор і мало періодично мutowаних генів. Більшість зареєстрованих мутацій відбуваються в генах ремоделювання хроматину (наприклад, ген меніну 1 [MEN1]), і деякі з них впливають на гени фосфоінозитид-3-кінази [10]. Цікавим фактом є те, що на карциноїд легень частіше захворювають некурці (приблизно 82 % пацієнтів ніколи не палили), але механізм такого виникнення наразі недостатньо вивчений.

У карциноїдів легень виділяють типову та атипову форму. Ці форми мають дуже відмінні молекулярні характеристики, і широко визнано, що це різні захворювання, а не просто новоутворення із спільним патогенезом: як типові, так і атипові легеневі карциноїди демонструють низький рівень мутацій і часті зміни хроматину – ремоделювання генів з дуже рідкісними мутаціями в генах TP53 і RB1 [11, 12]. Ці останні два гени, навпаки, повсюдно деактивовані, на відміну від дрібноклітинного та дрібноклітинного раку. Розрізнення між типовим і атиповим карциноїдом наразі базується на морфологічних характеристиках, некрозі та кількості мітозу ( $>10$  на  $2 \text{ мм}^2$  для типового). Є дані, що типовий карциноїд є агресивнішим, ніж атиповий за рахунок хаотичного метастазування. Типовий карциноїд активніше взаємодіє з епідермальним фактором росту, тому вважається, що розвивається швидше за атиповий, натомість атиповий можна вважати пасивним.

Сучасна патоморфологічна діагностика легеневої онкології неможлива без визначення молекулярних особливостей кожного типу, адже це важливий фактор як в постановці чіткого гістологічного діагнозу так і в подальшому лікуванні за допомогою спеціальної таргетної хіміотерапії. До найпоширеніших сучасних методів молекулярно-біологічної діагностики можна віднести наступні методи: цитогенетичний (визначення морфологічних типів ядерцевоутворюючих ділянок хромосом у ядрах клітин пухлини), біохімічний, імуногістохімічний (вивчення антигенних маркерів для визначення походження клітин в ексудатах) та метод рідинної біопсії (аналіз нетвердих біо-

логічних тканин (наприклад, крові)). Потрібні подальші дослідження, щоб систематично виявляти генетичні зміни раку легень, сприяючи вдосконаленню класифікації і стадії, а також розробці нових молекулярно-цільових методів лікування [13].

Точне визначення типу та стадії раку необхідне для визначення оптимальної стратегії лікування, яка включає хірургічне втручання, радіохіміотерапію, імунотерапію та цільові підходи з антиангіогенними моноклональними антитілами або інгібіторами тирозинкінази, якщо пухлини містять онкогенні мутації.

**Причини виникнення раку легень.** Є чимало факторів, що сприяють розвитку раку легень. Географічні закономірності захворюваності на рак легень, а також смертності від цього раку в основному визначаються споживанням тютюну, основним етіологічним фактором канцерогенезу легень.

За підрахунками, одна третина дорослого населення світу та близько 1,1 мільярда осіб курить тютюн, що робить кожну шосту людину курцем. У 2017 році кожна сьома смерть у світі (13 %) була наслідком безпосереднього куріння, а ще 2 % були результатом пасивного куріння. Це означає, що 15 % (а це майже 1 з 6 смертей) так чи інакше були спричинені вживанням тютюну. У середньому, на куріння припадає принаймні 30 % усіх смертей від раку та 87 % смертей від раку легень [14]. Постійний вплив канцерогенів куріння призводить до накопичення кількох змін генів, пов'язаних з пухлинотворенням, що призводить до неопластичних уражень бронхів. Цікаво, що серед населення міст (особливо густонаселених) рак легень зустрічається значно частіше, ніж серед сільського населення.

Для порівняння, випадки дрібноклітинної карциноми легень у тих, хто ніколи не курих, надзвичайно рідкісні. Активне куріння також підвищує ризик багатьох інших видів онкологічних захворювань, у тому числі раку носових ходів, придаткових пазух, ротової порожнини, верхніх відділів травного тракту, підшлункової залози, статевій системі, нирок, сечового міхура, шлунка, прямої кишки, а також збільшує ризик виникнення гострого мієлоїдного лейкозу. Все пояснюється тим, що дим, який виходить із кінця запаленого джерела (сигарети, люльки або сигари), містить дрібні частинки, які легко проникають у клітини та насичують їх канцерогенними елементами.

Тютюнові канцерогени метаболізуються ферментами цитохрому P-450, що робить їх легкими для поглинання. Ліпооксигеназа, циклооксигеназа, мієлопероксидаза та моноаміноксидаза рідко, але також можуть брати участь. Окиснені проміж-

ні метаболіти піддаються подальшим перетворенням (детоксикації та секреції) за допомогою біологічно активних трипептидів та гідролаз (глутатіонів, суфатаз...) [15]. Кілька метаболітів, що утворюються під час цих процесів, реагують з дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК), згодом відбувається метаболічна активація, без якої канцерогени не можуть повністю проявити свій ефект. Таким чином, пошкодження дією канцерогенів або може виправитися або ж може настати поступовий апоптоз клітин. Помилкове кодування при виправленні може призвести до постійних мутацій або невідомих мутації, які призводять до пригнічення генів-супресорів пухлин [16]. Отже, можна зробити висновок, що схильність до розвитку раку залежить від балансу між метаболічною активацією та детоксикацією потенційних канцерогенів у курців.

Останні роки активно обговорюється шкідливість використання електронних сигарет, адже, як виявилось, не лише тютюнові метаболіти є канцерогенними. Електронні сигарети виділяють леткі карбоніли, активні форми кисню, фурани та метали (нікель, свинець, хром) більшість з яких є токсичними для легень і організму у цілому. Радіоактивні речовини – полоній-210, свинець-210, вісмут-210 та інші, які можуть міститися у випарах, викликають розвиток злоякісних пухлин ротової порожнини, органів травлення, виділення, а найчастіше дрібноклітинний рак легень.

Багато курців надають перевагу електронним сигаретам саме з високим вмістом нікотину. Нікотин (S) – 3-(1-метилпіролідін-2-іл)піридин і його водорозчинна сульфатна сіль (нікотин сульфат) активно застосовують як сильний інсектицид. Вищезгадані речовини спільно з нікотиновими смолами сприяють розвитку онкологічних захворювань, найчастіше раку легень чи гортані, оскільки дуже легко взаємодіють з активними трипептидами і утворюють метаболіти, які порушують правильний розвиток клітин, тим самим утворюючи клітини-мутанти, на які активно реагує імунна система.

Як правило, причиною раку легень є куріння. Але багато нових випадків зареєстровано у некурців. Окрім куріння, відомо, що забруднення повітря, вплив навколишнього середовища, мутації та однонуклеотидні поліморфізми пов'язані з раком легень. Вважається, що неправильне харчування, вживання алкоголю, куріння марихуани, естроген, інфекції вірусу папіломи людини, ВІЛ і вірус Епштейна-Барра пов'язані з раком легень, але чітких доказів, які б підтверджували цей зв'язок, немає [17].

Цікаво, що попри статистику (див. вище), жінки мають підвищений ризик раку легень у порів-

нянні з чоловіками, через гормональний вплив, знижену здатність відновлювати пошкодження ДНК і підвищену кількість аддукту ДНК [18]. У цілому, у тих, хто ніколи не палив, був підвищений рівень мутацій генів EGFR, HER2, EML4-ALK, RET і ROS1 (гени – рецептори епідермального фактора росту), тоді як мутації в гені K-ras (протоонкоген) були поширеними при раку легень у курців тютюну та рідко при раку легень у тих, хто ніколи не курил [19]. У доповіді Говіндона та співавторів було продемонстровано, що зразки пухлин курців тютюну мали більше точкових мутацій, ніж зразки пухлин некурців. Вони також повідомили, що частота мутацій у курців у 10 разів вища, ніж у некурців [20]. Ці результати свідчать про те, що рак легень у тих, хто ніколи не курил, має інший спосіб канцерогенезу, ніж у курців. Розуміння цих відмінностей у раку легень у курців і тих, хто ніколи не курил, допоможе в ефективнішій діагностиці та лікуванні раку легень у некурців.

Дуже часто рак легень виникає в осіб, які в анамнезі мали бронхолегеневі захворювання, такі як хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмосклероз, емфізема легень, пневмоконіоз та туберкульоз легень. Щодо туберкульозу, різноманітні дослідження доводять, що це захворювання є важливим фактором ризику виникнення раку легень. Оскільки, рак легень може виникати внаслідок хронічного запалення та інфекції, стає все більш очевидним, що *Mycobacterium tuberculosis* у хворих індукує утворення пухлини, і є незамінним для процесів канцерогенезу. Крім того, деякі додаткові фактори, такі як вік, малорухливий спосіб життя і куріння, прискорюють розвиток раку після інфікування *Mycobacterium tuberculosis*.

Деякі дослідження свідчать про те, що рак легень після впливу *Mycobacterium tuberculosis* не має бронхіального походження, а скоріш за все виникає із рубцевої тканини. Посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаплазії та дисплазії, що можна оцінити як передракові стани. Цитогенетичний аналіз ракових клітин та диспластичних уражень бронхів довів, що при таких патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі. Встановлено, що критичним геном на короткому плечі 3-ї хромосоми є FHL1, який кодує мРНК і невеликий однойменний білок, який бере участь в механізмах апоптозу та регуляції транскрипції. Деякі дослідження показали, що джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини в яких виникають мутації під впливом різних екзо- та ендогенних факторів [21]. Отже, можна зробити висновок, що

будь-які порушення цілісності тканин і, зокрема, вплив на клітини, зумовлюють накопичення генетичних перебудов та мутацій, що призводять до злоякісної трансформації.

Поширеним чинником канцерогенезу легень є радіаційне випромінювання та безпосереднє потрапляння радіоактивних часточок в організм і подальше їх розкладання. Прямим доказом цього може бути клінічна діагностика стану легень ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС 26 квітня 1986 р. Унаслідок катастрофи, бронхолегенева система стала однією з основних «тканин-мішеней» для дії зовнішнього опромінення і вдихання осколково-розпадної суміші радіонуклідів, у тому числі трансуранових елементів і так званої «гарячої частинки».

Група українських науковців провела статистичне дослідження (дані було взято з ЦМЕК МОЗ України з захворювань та причинно-наслідкових зв'язків з аварією на ЧАЕС), у ході якого було виявлено, що усі 78 досліджуваних пацієнтів (середній вік яких 53,6 років) мають діагностований рак легень, при цьому 71,8 % з них мають досвід паління понад 10 років. Виявлено переважно центральну форму раку легень (76,9 %) і додатково пухлини епітеліального генезу (98,7 %). У структурі епітеліальних пухлин аденокарциному діагностували у 38,5 % випадків, плоскоклітинний рак – 34,6 %, інші епітеліальні (переважно дрібноклітинні форми раку) – у 26,9 % [22].

Кремнезем (діоксид кремнію) існує в кристалічній і аморфній формах. Останній менш токсичний і менш поширений вид впливу. Кремнезем, також відомий як кварц або кристобаліт, складається з дрібних частинок, набагато менших за піщинку. Респірабельний кремнезем відноситься до частинок діаметром менше 10 мкм, тому ці дрібні частинки з меншою ймовірністю застряють у носі і горлі та з більшою ймовірністю досягають легень [23]. Вплив частинок, що переносяться повітрям, таких як кристалічний кремнезем (CS), є основною глобальною небезпекою для професійного здоров'я, яка зустрічається в різноманітних промислових умовах, таких як гірничо-промисловість, гончарне виробництво, виробництво скла та бетону. Близько 4 мільйонів осіб у всьому світі піддаються професійному впливу частинок CS [24]. Вплив CS призводить до інфільтрації легень нейтрофілами, макрофагами та лімфоцитами, що спричиняє запалення легень, а проблема ще більше ускладнюється масивним фіброзом легень, що призводить до силікозу. Силікоз є незворотнім і невиліковним через порушення виведення частинок, що призводить до стійкого запалення легень і може

привести до раку легень [25]. Епідеміологічні дані свідчать про те, що курці з силікозом мають ще більший ризик раку легень [26].

**Механізм виникнення та метастазування. Закономірності метастазування.** Процеси виникнення та метастазування ще не вивчені на достатньому рівні. Розробка та проведення клінічних та експериментальних досліджень виникнення та метастазів раку легень у людини ускладнені багатьма труднощами. По-перше, його неможливо змодельовати «in vitro», тому що для штучного канцерогенезу потрібне живе тіло, а це суперечить Європейській конвенції про захист хребетних тварин. По-друге, забір гістологічних зразків у людей на відповідних стадіях є проблемою, оскільки виникнення та рецидив метастазів не можна точно передбачити. Щоб замінити відсутність експериментальних моделей на людях, було використано декілька дозволених типів моделей на тваринах для імітації як генетичних, так і гістологічних характеристик раку легень людини [27].

У зв'язку з високою агресивністю, метастазування – один із фатальних проявів раку легень. За статистикою, у кожного четвертого онкохворого пухлина діагностується на четвертій стадії, тобто, найвірогідніше вже з віддаленими метастазами. Всі стадії канцерогенезу проходять в умовах довготривалої взаємодії зовнішніх і внутрішніх канцерогенних факторів з одного боку та загальним станом організму і, відповідно, станом мікрооточення легеневої тканини з іншого боку.

Результати дослідження частоти виникнення метастазів раку легень різних гістологічних форм залежно від статі за віком свідчать, що у більшості випадків метастази розповсюджуються при аденокарциномі у жінок (47,8 %) у молодому віці, а недиференційованому раку (50,0 %) – у жінок старшої вікової групи. Найменш схильним до метастазування є епідермоїдний рак у жінок (приблизно 17,4 %). У чоловіків схильність до метастазування набагато менш виражена при аденокарциномі (25,8 %), але приблизно однакова при епідермоїдному (38,6 %) та недиференційованому раку (35,6 %). Було виявлено, що метастази мають підвищену схильність до виникнення у нирках (17,3 %), надниркових залозах (18,1 %), печінці (29,7 %), головному мозку (22,1 %) та лімфатичних вузлах (50,6 %). Варто зазначити, що у чоловіків аденокарциноми частіше метастазують у надниркові залози (17,1 %), епідермоїдний рак – у нирки (14,3 %) і головний мозок (14,3 %), недиференційований рак – у нирки (23,3 %), у той час, як у жінок частіше в лімфатичні вузли метастазують аденокарциноми та недиференційований у печін-

ку [28]. Також, спостерігається закономірність, що у чоловіків відзначається певна тенденція до зменшення інтенсивності метастазування із віком, водночас у жінок така тенденція відсутня.

У послідовності клітинного метастазування можна виділити кілька пунктів:

1) Відрив пухлинних клітин від позаклітинного матриксу і деградація матриксу декількома протеолітичними ферментами.

2) Проникнення в сусідні тканини та базальну мембрану.

3) Інтравазація в кровотік або лімфатичні судини шляхом прикріплення до ендотеліальних клітин способом адгезії, інфільтрації судин та транспортування через кровотік.

4) Зупинка та екстравазація в дистальному місці та утворення метастатичного ураження [29].

Первинні пухлини характеризуються гетерогенністю ракових клітин, спричиненою накопиченими генетичними змінами (наприклад, через втрату здатності пригнічувати пухлини, йдеться про такі процеси, як-от репарація ДНК або індукція апоптозу), які призводять до набуття деякими клітинами метастатичної здатності [30]. Як було сказано раніше, для того, щоб ракова клітина могла мігрувати, їй потрібна не тільки рухливість, але й здатність уникати апоптозу. Апоптоз, у свою чергу, стимулюється широким спектром умов і сигналів і призводить до пошкодження ДНК клітин, що дозволяє зміненим клітинам виживати та розмножуватися. Основними механізмами резистентності раку до апоптозу є втрата білка p53 і надлишкова експресія генів Bcl2/BclxL [31]. Отже, втрата білка та експресія сприяють проліферації ракових клітин і метастазуванню.

Також, незважаючи на те, що метастази часто вважаються явищем на пізній стадії, ракові клітини можуть поширюватися з первинної пухлини та утворювати дистальні мікрометастази на дуже ранній стадії. До прикладу, такі метастатичні ракові клітини були виявлені в кістковому мозку хворих на ранню стадію раку молочної залози [32]. Варто зазначити, що цей початковий етап відокремлення клітини залежить від молекул клітинної адгезії, які включають кадгерини, інтегрини, селектини та специфічні імуноглобуліни.

Транспортування по кровоносних і лімфатичних судинах має важливе значення для того, щоб ракові клітини мали здатність утворювати дистальні метастази. Тому логічно, що цьому сприяє утворення нових кровоносних і лімфатичних судин, які не тільки забезпечують первинну пухлину всім необхідним для її росту, але й скорочують до мінімуму відстань, яку метастазуючі клітини повинні

пройти, щоб потрапити в судинну систему [33]. Це робить ангиогенез і лімфогенез одними з найважливіших чинників не тільки для росту пухлини, але й для метастазування.

Важливою складовою взаємодії з судинами є хемотаксис, оскільки саме перший і водночас найважливіший етап процесу, який приводить клітини пухлини до проникнення в просвіт кровоносних і лімфатичних судин (інтравазація), починається саме з хемотаксису в напрямку до судин. Таким чином, асоційовані з пухлиною макрофаги відіграють вирішальну роль, оскільки агрегуються вздовж кровоносних судин і країв пухлини та секретують EGFR (епідермальний фактор росту), який приваблює пухлинні клітини, до судин [34]. Хемотаксису до лімфатичних судин в основному сприяє CCL21 (білок, закодований одноїменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 9-ї хромосоми) або CXCL12 (білок, розташований на довгому плечі 10-ї хромосоми), що виробляються з лімфатичних ендотеліальних клітин, і як магнітом притягують ракові клітини до «мішені» [35].

Генетичні фактори також значною мірою сприяють активації EGFR. Мутації всередині EGFR впливають як на аутокринну (не вимагає активації), так і на індуцибельну (вимагає активації) секрецію фактора росту та активацію при раку легень. Мутації EGFR також впливають на різноманітні сигнальні шляхи фактора росту в новоутворенні легень, що зрештою призводить до агресивного канцерогенезу легень і метастазування [36]. Під час ангиогенезу активований EGFR сприяє руйнуванню позаклітинного матриксу легневих тканин, викликаючи посилене кровопостачання кровоносних судин пухлини через ангиогенез. Активований EGFR також запускає посилену експресію ангиогенних факторів росту, зокрема епідермального фактора росту судин, основного фактора росту фібробластів, тромбоцитарного фактора росту ендотеліальних клітин та інтерлейкіну-8 [37].

Екстравазація (вихід із судин) відбувається у кілька етапів: рух ракових клітин через молекулярні бар'єри, міцна адгезія та трансендотеліальна міграція. Щоб відбулася екстравазація, ракові клітини сповільнюються під час руху через кровотік, зупиняються всередині капілярів відповідно до їх розмірів, а потім котяться вздовж поверхні через численні взаємодії рецепторів і лігандів, прямуючи до «мішені» [38]. Отже, через системний кровотік злоякісні клітини досягають віддалених ділянок, де вони розмножуються та проліферують у метастатичні колонії.

Макрофаги також встановили роль у зростанні пухлини та метастазуванні, але інформація про їх роль у просуванні пухлини легень обмежена. Серед типів запальних клітин у легенях макрофаги є найбільш поширеними та, можливо, найбільш плейотропними. Залежно від сигналів мікросередовища, ці клітини можуть стимулювати запальні реакції шляхом секреції прозапальних цитокінів або пригнічувати імунні реакції шляхом вивільнення високих рівнів протизапальних цитокінів [39].

Є дослідження, які демонструють, що макрофаги необхідні для сприяння канцерогенно-індукованим пухлинам легень як на ранніх (ініціація пухлини та раннє просування), так і на пізніх (пізнє просування та прогресування) стадіях пухлиногенезу. Хоча виснаження альвеолярних макрофагів на ранніх або пізніх стадіях зменшує розмір і множинність пухлини, задіяні механізми різні. Вичерпання макрофагів на пізнішій стадії знижує концентрацію VEGF (фактор росту ендотелію судин і зменшує ріст судин у пухлинах легень). Ці дослідження показують, що макрофаги підтримують розвиток і підтримку протуморогенного мікрооточення в легенях різними способами. Як наслідок, для максимального утворення пухлини необхідна стійка присутність макрофагів протягом усього періоду пухлиногенезу [40].

Рак молочної залози характеризується високим органотропізмом, оскільки має тенденцію вражати кістки, мозок, печінку та легені. За статистикою, у 30-60 % випадків рак метастазується у кістках, 4-10 % – у головному мозку, 15-32 % – печінці та 21-32 % – у легенях [41]. Легені – це перше велике капілярне русло, з яким стикається клітина раку молочної залози після виходу в кров. Коли пухлинні клітини циркулюють легенями, вони можуть вступати в контакт із 100 м<sup>2</sup> поверхневої судинної мережі. Оскільки ці пухлинні клітини приблизно в п'ять разів більші за надзвичайно вузькі легеневі капіляри, ймовірність зупинки клітин раку молочної залози в цих капілярних руслах і подальшої екстравазації в легеневу тканину дуже висока. Метастази в легенях зазвичай виникають протягом 5 років після первинного діагнозу раку молочної залози та мають значний вплив на захворюваність і смертність пацієнтів. З фізіологічної точки зору ці метастази порушують нормальну роботу органу, що призводить до кашлю, утрудненого дихання, кровохаркання і, зрештою, смерті.

Легеневі метастази залишаються складними для лікування, оскільки 60-70 % пацієнтів, які померли від раку молочної залози, мали метастази саме в легенях [42]. Для пацієнтів із метаста-

зами, обмеженими виключно в легенях, прогноз надзвичайно поганий, із середньою подальшою тривалістю життя до 25 місяців [43]. Цей поганий результат пояснюється обмеженою кількістю варіантів лікування, пов'язаних з неоперабельними ураженнями.

Легені є найпоширенішим метастатичним органом первинного раку печінки. На цей тип метастазування припадає 39,5-53,8 % позапечінкових метастазів, що серйозно впливає на прогноз пацієнтів. Такий високий відсоток метастазування в легенях раку печінки пояснюється у більшій мірі забезпеченням сприятливого середовища для ракових клітин завдяки гіперкоагуляційному стану крові та повільному кровотоку, а також тим, що пухлинні клітини проникають у легеневу циркуляцію через внутрішньопечінкові портосистемні венозні судини або лімфу, що відтікає до правої грудної протоки [44].

Якщо говорити про диференційований рак щитоподібної залози (який є найбільш поширеним ендокринним злоякісним новоутворенням), цікавим є те, що однією з головних відмінностей між дитячим і дорослим захворюванням є висока частота легеневих метастазів у першому віковому контингенті порівняно з другим. Повідомляється, що метастази в легенях виявляються у 7-30 % у цієї вікової групи, порівняно з лише ~4 % у дорослого населення [45]. Метастази в легенях майже завжди дифузно концентрують радіоактивний йод (I-131, який використовується у хіміотерапії диференційованого раку щитовидної залози) і можуть бути пов'язані з нормальною рентгенографією майже у половини пацієнтів. Легеневі метастази можна не помітити, якщо майже повна тиреоїдектомія не супроводжується скануванням всього тіла з радіоактивним йодом [46].

Легені є другим за поширеністю місцем (10-25 %) метастазування колоректального раку після печінки і потенційною причиною цього може бути широке використання КТ грудної клітки. Рак прямої кишки характеризується більшою частотою метастазів у легенях порівняно з раком товстої кишки [47]. Порівняно з іншими дистальними метастазами, легеневі метастази мають відносно повільніший ріст і є більш стійкими [48]. Тому стратегія лікування легеневих метастазів не може бути розроблена повністю відповідно до такої ж, як для метастазів в інших місцях (наприклад, печінка, очеревина).

**Особливості таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень.** За останнє десятиліття досягнення в молекулярно-трансляційних дослідженнях показали серйозні прориви в розу-

мінні, діагностиці та лікуванні раку легень, особливо для найбільш поширеного (~80 %) недрібноклітинного раку (НДКРЛ). І навпаки, лікування дрібноклітинного раку легень залишається на основі хіміотерапії, і, незважаючи на багатообіцяючі результати з новими цитотоксичними препаратами, його основа «платина-єтопозид» залишається доволі ефективною [49].

Термін «*тераностика*», за допомогою якого терапевтичні та діагностичні засоби були об'єднані з метою досягнення індивідуальної фармакотерапії, тепер став загальноприйнятим в онкології. Секвенування геному людини дозволило більш ефективно ідентифікувати епігенетичні мутації, інактивуючі гена супресора пухлини, а також мутації драйвера онкогену, які є потенційними мішенями для терапії [50], наприклад, використовують трастузумаб для лікування раку молочної залози з надмірною експресією HER-2 і вемурафеніб для BRAF-мутантної меланоми [51].

Як було сказано раніше, основними підтипами НДКРЛ є аденокарцинома легень, плоскоклітинний рак і великоклітинний рак. Одне лише це розрізнення дає змогу більш точно підібрати цитотоксичну хіміотерапію при поширеному НДКРЛ без мутації драйвера, як це видно, наприклад, з підвищеної ефективності пеметрекседу при аденокарциномі або проблем токсичності бевацизумабу у пацієнтів із плоскоклітинною гістологією [52]. Оптимальне лікування НДКРЛ вимагає, щоб пухлини проходили скринінг на низку прогностичних біомаркерів, які допомагають передбачити чутливість до таргетної терапії та відповідно оцінити прогноз. Що стосується НДКРЛ, значна частина досліджень за останнє десятиліття була зосереджена на мутаціях рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і на аномальному злитті кінази анапластичної лімфоми (ALK), яка успішно пригнічується інгібіторами тирозинкінази EGFR (TKI) і кризотиніб відповідно. Цільові агенти тепер раціонально розроблені для інгібування певних мутацій, що призводить до більш раціонального процесу клінічних випробувань [53].

До 60 % аденокарциноми легень і до 50-80 % великоклітинного раку мають відому онкогенну мутацію драйвера. Ці мутації в рецепторах або протеїнкіназах можуть стимулювати складний каскад перехресних сигнальних шляхів, таких як шляхи RAS-RAF-МЕК-ERK або MAPK, PI3K-AKT-mTOR або JAK-STAT [54]. Ці мутації призводять до неконтрольованого росту, поширення та неможливості знищити конкретні клітини. Успішна таргетна терапія цих підтипів включає ідентифікацію та інгібування вищевказаних шля-

хів або інгібіторів малих молекул, або рецепторів моноклональних антитіл (mAb) [55].

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR або ErbB1 або HER1) належить до сімейства рецепторних тирозинкіназ, які можуть запускати широкий спектр сигнальних шляхів, що призводять до клітинного росту, проліферації та виживання мутованих клітин.

Існує три основні механізми, що призводять до активації EGFR: 1) підвищена експресія EGFR на злоякісних клітинах; 2) посилене вироблення лігандами злоякісних клітин; 3) активація мутацій EGFR в злоякісних клітинах [56].

EGFR надмірно експресується у 40-80 % НДКРЛ і був багатообіцяючою трансляційною терапевтичною мішенню, однак згодом було виявлено, що головною терапевтичною мішенню є активація мутацій, а не надмірна експресія EGFR. Двома найпоширенішими мутаціями є делеції екзону 19 (60 %) і місенс-заміни L858R у положенні 858 (35 %), де лейцин замінюється аргініном, що призводить до конститутивної активації рецептора без зв'язування ліганду [57]. Мутантний фактор можна інгібувати або маломолекулярними TKI (такими як гефітиніб та ерлотиніб), або моноклональними антитілами (такими як цетуксимаб) [58].

Незважаючи на те, що багато шляхів і таргетних агентів, описаних досі, застосовуються в основному до аденокарциноми, таргетна терапія просоклітинного раку зараз є центром поточних досліджень. Нещодавні відкриття з атласу геному раку про молекулярну патологію ПКРЛ ідентифікували кілька важливих сигнальних шляхів. Наприклад, рецептор фактора росту фібробластів 1 (FGFR1) є одним з найпридатніших для використання шляхів із надмірною експресією до 20 % ПКРЛ у порівнянні лише з 3 % аденокарциноми [59]. Інгібітори FGFR, такі як бриваніб та інші мультикіназні інгібітори показали позитивні сигнали *in vitro* і зараз знаходяться у фазі випробувань.

**Висновки.** Отже, в останні роки відбулася значна зміна парадигми в лікуванні недрібноклітинного раку легень. НДКРЛ тепер слід додатково класифікувати за гістологією та мутацією драйвера, якщо вона відома або наявна. Досягнення трансляційних досліджень тепер дозволяють пригнічувати такі мутації або рецепторними моноклональними антитілами (mAb), або маломолекулярними інгібіторами тирозинкінази (TKI). У той час як емпірична хіміотерапія з платиновим дублетом залишається золотим стандартом для розвиненого НДКРЛ без відомої мутації, а таргетна терапія розширює кордони для значного покращення результатів і якості життя пацієнтів.



## Список використаної літератури

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;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Kolesnik OP, Shevchenko AI, Tumans'kyi VO. *Vplyv rivnya ekspresiyi Ki-67 ta r53 u pervynniy pukhlyni na vyzhyvanist' khvorykh iz ploskoklitynnym rakom leheni I-II stadiy*. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya «Medytsyna»*. 2013;48(3):113-8. [in Ukrainian].
3. Chulasiri PU, Gunawardana NS, de Silva A. *Smoking and lung cancer risk in Sri Lankan men: a case-control study*. *Ceylon Med J*. 2017;62(1):25-8. doi: 10.4038/cmj.v62i1.8429.
4. *World Health Statistics*. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
5. Gazdar AF. *Should we continue to use the term non-small-cell lung cancer?* *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7(Suppl 7): vii225-9. doi: 10.1093/annonc/mdq372.
6. Мариненко СВ. *Диференційна цитологічна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук*. Київ, 2019. 25 с.
7. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AC, Speel EM, Fernandez-Cuesta L. *New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management*. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):752-66. doi: 10.1016/j.jtho.2018.02.002.
8. Leonetti A, Facchinetti F, Minari R, Cortellini A, Rolfo CD, Giovannetti E, Tiseo M. *Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges*. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019;42(3):261-73. doi: 10.1007/s13402-019-00441-3.
9. Byers LA, Rudin CM. *Small cell lung cancer: where do we go from here?* *Cancer*. 2015;121(5):664-72. doi: 10.1002/cncr.29098.
10. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AC, Speel EM, Fernandez-Cuesta L. *New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management*. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):752-66. doi: 10.1016/j.jtho.2018.02.002.
11. Chikamori T, Counihan PJ, Doi YL, Takata J, Stewart JT, Frenneaux MP, McKenna WJ. *Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):507-12. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80262-1.
12. Alcalá N, Leblay N, Gabriel AAG, Mangiante L, Hervas D, Giffon T, et al. *Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids*. *Nat Commun*. 2019 Aug 20;10(1):3407. doi: 10.1038/s41467-019-11276-9.
13. Yakovtsova II, Yanchevskiy OV, Chertenko T, Dolgaia OV. *Molecular features of lung cancers and modern concepts of their moleculobiological testing*. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2019;3(152):41. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-41-45
14. Hannah Ritchie and Max Roser «Smoking». *Published online at OurWorldInData.org*. 2019. [Online Resource]. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/smoking'
15. Hecht SS. *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-210. doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
16. Vidal J, Borràs PA, Ponseti FJ, Cantallops J, Ortega FB, Palou P. *Effects of a postural education program on school backpack habits related to low back pain in children*. *Eur Spine J*. 2013;22(4):782-7. doi: 10.1007/s00586-012-2558-7.
17. Dubin S, Griffin D. *Lung Cancer in Non-Smokers*. *Mo Med*. 2020;117(4):375-9.
18. Hosgood HD 3rd, Cawthon R, He X, Chanock S, Lan Q. *Genetic variation in telomere maintenance genes, telomere length, and lung cancer susceptibility*. *Lung Cancer*. 2009;66(2):157-61. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.005.
19. Zhai K, Ding J, Shi HZ. *HPV and lung cancer risk: a meta-analysis*. *J Clin Virol*. 2015 Feb;63:84-90. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.014.
20. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. *Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers*. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1121-34. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.

21. Filenko BM, Royko NV, Chernyak VV. Tuberkulez y rak lehkykh: osobennosty kantseroheneza. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021;6(3):65-70. [in Ukrainian].
22. Sushko VO, Shvaiko LI, Bazyka KD, Apostolova OV, Kolosynska OO. The bronchopulmonary system damage under the influence of ionizing radiation exposure and radionuclides inhalation in the conditions of the chornobyl catastrophe (summarizing of 35 years research experience). *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2021;26:98-123.
23. Steenland K, Ward E. Silica: A lung carcinogen. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;64(1):63-9. doi:10.3322/caac.21214
24. Satpathy SR, Jala VR, Bodduluri SR, Krishnan E, Hegde B, Hoyle GW, et al. Crystalline silica-induced leukotriene B4-dependent inflammation promotes lung tumour growth. *Nat Commun*. 2015;6:7064. doi: 10.1038/ncomms8064.
25. Cox LA Jr. An exposure-response threshold for lung diseases and lung cancer caused by crystalline silica. *Risk Anal*. 2011;31(10):1543-60. doi: 10.1111/j.1539-6924.2011.01610.x.
26. Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1424-33. doi: 10.1093/aje/kwt139.
27. Perlikos F, Harrington KJ, Syrigos KN. Key molecular mechanisms in lung cancer invasion and metastasis: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(1):1-11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.007.
28. Proskurnya SA. Osoblyvosti metastatychnoho kaskadu pry tsentral'nomu raku lehen'. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013;2:76-8. [in Ukrainian].
29. Yi B, Cheng Y, Chang R, Zhou W, Tang H, Gao Y, Zhang C. Prognostic significance of tumor-associated macrophages polarization markers in lung cancer: a pooled analysis of 5105 patients. *Biosci Rep*. 2023;43(2):BSR20221659. doi: 10.1042/BSR20221659.
30. Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet*. 2007;369(9574):1742-57. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60781-8.
31. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
32. Heinrich EL, Walser TC, Krysan K, Liclican EL, Grant JL, Rodriguez NL, Dubinett SM. The inflammatory tumor microenvironment, epithelial mesenchymal transition and lung carcinogenesis. *Cancer Microenviron*. 2012;5(1):5-18. doi: 10.1007/s12307-011-0089-0.
33. Xie X, Zu X, Laster K, Dong Z, Kim DJ. 2,6-DMBQ suppresses cell proliferation and migration via inhibiting mTOR/AKT and p38 MAPK signaling pathways in NSCLC cells. *J Pharmacol Sci*. 2021;145(3):279-88. doi: 10.1016/j.jphs.2021.01.003.
34. Liu TC, Jin X, Wang Y, Wang K. Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *Am J Cancer Res*. 2017;7(2):187-202.
35. Yang H, Zhang Q, Xu M, Wang L, Chen X, Feng Y, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis. *Mol Cancer*. 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12943-020-01165-x.
36. Yap TA, Popat S. Toward precision medicine with next-generation EGFR inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014;7:285-95.
37. Langer CJ. Emerging role of epidermal growth factor receptor inhibition in therapy for advanced malignancy: focus on NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):991-1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.099
38. Fan J, Fu BM. Quantification of Malignant Breast Cancer Cell MDA-MB-231 Transmigration Across Brain and Lung Microvascular Endothelium. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(7):2189-201. doi: 10.1007/s10439-015-1517-y.
39. Condamine T, Gabrilovich DI. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function. *Trends Immunol*. 2011;32(1):19-25. doi: 10.1016/j.it.2010.10.002.
40. Zaynagetdinov R, Sherrill TP, Polosukhin VV, Han W, Ausborn JA, McLoed AG, et al. A critical role for macrophages in promotion of urethane-induced lung carcinogenesis. *J Immunol*. 2011;187(11):5703-11. doi: 10.4049/jimmunol.1100558.

41. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990-6. doi: 10.18632/oncotarget.15856.
42. Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(3):922-30. doi: 10.1002/cam4.1370.
43. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(10):858-68. doi: 10.1080/15384047.2018.1456599.
44. Hong SS, Kim TK, Sung KB, Kim PN, Ha HK, Kim AY, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2003;13(4):874-82. doi: 10.1007/s00330-002-1519-7.
45. Alzahrani AS, Alkhafaji D, Tuli M, Al-Hindi H, Sadiq BB. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents ( $\leq 20$  years) with young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(4):571-7. doi: 10.1111/cen.12845.
46. Alzahrani AS, Alswailem M, Moria Y, Almutairi R, Alotaibi M, Murugan AK, Qasem E, et al. Lung Metastasis in Pediatric Thyroid Cancer: Radiological Pattern, Molecular Genetics, Response to Therapy, and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):103-10. doi: 10.1210/je.2018-01690.
47. Wang Z, Wang X, Yuan J, Zhang X, Zhou J, Lu M, et al. Survival Benefit of Palliative Local Treatments and Efficacy of Different Pharmacotherapies in Colorectal Cancer With Lung Metastasis: Results From a Large Retrospective Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2): e233-e255. doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.005.
48. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, Alabiso I, Baratelli C, Bitossi R, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist*. 2012;17(11):1430-8. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0142.
49. Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5(Suppl 5): S565-78. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.43.
50. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-6. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
51. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4): CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
52. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
53. Chang TL, Chen SF, Kuo HC. Surgical outcome of male patients with chronic central nervous system disorders and voiding dysfunction due to bladder outlet obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(10):2511-9. doi: 10.1007/s11255-022-03285-3.
54. Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014;464(3):347-58. doi: 10.1007/s00428-014-1535-4.
55. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB, Stewart DJ, Kurzrock R. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(9):1601-12. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822944b3.
56. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67. doi: 10.1056/NEJMoa0904554.
57. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3908-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0462.
58. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

59. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2017;2(1): e000168. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000168.

## LUNG CARCINOGENESIS: CHARACTERISTICS, CAUSES, PATTERNS AND MECHANISMS OF OCCURRENCE

**Abstract.** Lung cancer is a world-class medical problem, which is why new research is conducted almost every day using the deepening of knowledge about histological features and the development of the least harmful, but at the same time, effective therapy for various types of this oncology. The article compiles data from various studies related to lung cancer, with an emphasis on information provided over the past decade. Characteristics of types of lung cancer at the cellular level, diagnostic methods, as well as features of target therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) are highlighted. Sufficient attention is paid to the cause of lung carcinogens (influence of smoking, radiation, cancer after tuberculosis, genetic factors, etc.) and processes that occur when the body is exposed to harmful factors. The mechanisms of virus emergence, the features of cell mutations, the main stages and regularities of metastasis in lung cancer are described.

**Key words:** lung, carcinogenesis, respiratory system, chemotherapy.

*Відомості про авторів:*

**Луців Єлизавета Русланівна** – студентка 2 курсу медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

**Огінська Наталія Віталіївна** – доктор філософії, асистент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

*Information about the authors:*

**Lutsiv Elizaveta. R.** – 2nd year student of the Faculty of Medicine of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

**Ohinska Nataliia V.** – PhD, associate professor of the Histology and Embryology Department of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 01.09.2023 р.

Рецензент – проф. Л. Д. Тодоріко (Чернівці)