

І.І. Яковцова<sup>1</sup>  
О.В. Янчевський<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

<sup>2</sup> Державний заклад «Луганський державний медичний університет», Рівне



Надійшла: 24.10.2022

Прийнята: 15.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.41-46>

УДК 616.24-006.6-079.4-092.18-08

## ОКРЕМІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ ДРІБНО-КЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Yakovtsova I.I. , Yanchevskiy O.V.  ✉ Selected clinico-morphological and immunohistochemical criteria for prognosis of small cell lung cancer.


**ABSTRACT. Background.** Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most aggressive histological forms of lung cancer. It requires combined radiation and chemotherapy at an early stage of the tumour process. Determination of immunohistochemical (IHC) criteria for the clinical course of SCLC is critical for individualized patient treatment tactics. **Objective.** Improvement of the morphological criteria for the prognosis of the course of SCLC based on the study of clinical-morphological and molecular-biological characteristics of primary tumours. **Methods.** Surgically removed SCLC and deceased patients' autopsies were selected. Formed research groups: I localized SCLC (LD-SCLC) and II extensive-stage (ES-SCLC). The period from the moment of diagnosis to the death of the patients was taken into account. IHC study of primary tumours was performed with the determination of the expression of markers: Ki-67, CD56, synaptophysin, pan cytokeratin, vimentin and CD44. **Results.** It was found that the level of proliferative activity of ES-SCLC is lower than the level of LD-SCLC ( $p < 0.001$ ). A direct statistically significant relationship between the survival time and the level of expression of Ki-67 was determined, which characterizes the Ki-67 marker as a criterion for a favourable prognosis of SCLC. A correlational dependence was found to a shorter overall survival (OS) of patients on SCLC among cases with positive expression of vimentin ( $p < 0.001$ ). The appearance of IHC evidence of the processes of epithelial-mesenchymal transformation of SCLC is accompanied by a tendency to the appearance of a stem-like immunophenotype of cancer cells and a partial loss of the neuroendocrine status of the tumour.


**Key words:** small cell lung cancer, epithelial-mesenchymal transformation, stem phenotype.

### Citation:

Yakovtsova I.I., Yanchevskiy O.V. [Selected clinico-morphological and immunohistochemical criteria for prognosis of small cell lung cancer]. *Morphologia*. 2022;16(4):41-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.4.41-46>

 Yakovtsova I.I. 0000-0002-1027-9215

 Yanchevskiy O.V. 0000-0002-1243-598X

✉ [yanchevskiyalex1985@gmail.com](mailto:yanchevskiyalex1985@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Дрібноклітинний рак легені (ДКРЛ) складає 15% всіх раків легень у світі та є злоякісною пухлиною з агресивною клінічною поведінкою [1]. 5-річна виживаність пацієнтів складає за різними даними лише 2-7% [1,2,3], а для пацієнтів на ранній стадії ДКРЛ, що отримали комбіновану променево та хіміотерапію - до 34% [1].

Впровадження концепту щодо індивідуалізованого підходу в терапії раку легень, що засновується на урахуванні низки клініко-морфологічних критеріїв та відкритті великого спектру молекулярно-біологічних особливостей цих пухлин, зробило особливо важливим точну класифікацію та діагностику ДКРЛ.

Серед прогностичних критеріїв ДКРЛ найбільш значущим вважається характеристика розповсюдження пухлинного процесу, що визначається за системою TNM та за поділом на локалізовані ДКРЛ (Л-ДКРЛ) та розповсюджені форми ДКРЛ (Р-ДКРЛ). [4]. Класифікація ДКРЛ також спирається на сучасних методах молекулярно-біологічної діагностики, до арсеналу яких входять такі як: імуногістохімічний, цитогенетичний та метод рідинної біопсії.

Не дивлячись на великий обсяг накопичених знань щодо молекулярних особливостей раків легень, розуміння онкогенезу та тригерних факторів, що сприяють метастазуванню та прогресії дрібноклітинного раку досі не є повним. Найбі-

льшими викликами сучасної онкоморфології є визначенням тригерних факторів агресивної поведінки ДКРЛ та визначення таких молекулярно-генетичних змін в них, вплив на які дозволить уникнути розвитку хіміорезистентності.

**Мета дослідження:** вдосконалення морфологічних критеріїв прогнозу перебігу ДКРЛ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик первинних пухлин.

#### **Матеріали та методи**

Для визначення прогностичних критеріїв ДКРЛ були сформовані групи дослідження: Л-ДКРЛ за даними хірургічного та аутопсійного матеріалу та Р-ДКРЛ, виявлені при автопсії після лікування та з генералізацією пухлинного процесу, що призвела до смерті.

До Л-ДКРЛ входили випадки локалізації пухлини в межах однієї ділянки грудної клітини, включно лімфатичні вузли. Р-ДКРЛ вважались пухлини з ураженням іншої легені, віддалених лімфатичних вузлів чи кісток та внутрішніх органів на момент встановлення діагнозу та верифікованого морфологічно.

До групи Л-ДКРЛ, згідно класифікації TNM 8-го перегляду, входили 2 випадки пухлин стадії T2aN0M0 (ІВ), 5 випадків T3N0M0 (ІВ), 2 випадки T2bN1M0 (ІВ), 1 випадок T3N1M0 (ІІА) та по 2 випадки T3N2M0 (ІІВ) та T4N2M0 (ІІВ). випадки різного рівня ураження легені та лімфатичних вузлів. До групи Р-ДКРЛ входили по 5 пухлин на стадіях T2aN2M1a (ІVА) та T2bN3M1b (ІVА), по 3 пухлини T2aN3M1a (ІVА), T3N3M1b(ІVА) та T4N3M1c (ІVВ), по 2 випадки T3N3M1c (ІVВ), T4N3M1a (ІVА) та по 1 випадку T2bN2M1a (ІVА) та T2bN3M1c (ІVВ).

Окремо був поділ Л-ДКРЛ на дві підгрупи — Л-ДКРЛ без метастазів та Л-ДКРЛ з метастазами. Л-ДКРЛ без метастазів у лімфатичні вузли чи наявності більше одного вузла легені — це ДКРД ІВ стадій (T2a), пухлини розміром 3-4см — 2 випадки та ІВ стадії (T3N0), розмір пухлини — 5-7 см з можливим залучення стінки грудної клітини або перикарду — 3 випадки. Два випадки ІВ стадії були взяті з аутопсійного матеріалу, випадки ІВ стадії — з хірургічного та аутопсійного матеріалу.

До Л-ДКРЛ з метастазами входили випадки ураження іпсилатеральних перибронхіальних та інтрапульмональних лімфатичних вузлів (N1) — 3 спостереження та випадки ураження іпсилатеральних медіастенальних чи підключичних лімфатичних вузлів (N2) — 4 випадки.

Серед 33 спостережень хворих, що отримували лікування з ПХТ, смерть настала у 29 випадках. Середній термін з моменту встановлення діагнозу до смерті склав 10,5±1,3 місяців, найменший — 1 місяць, найбільший — 28 місяців. Серед померлих пацієнтів, що отримували лікування, було 4 випадки ІІВ стадії, решта 25 випа-

дків — ІV стадія.

Було визначено експресію окремих імуногістохімічних маркерів, що мають вплив на біологічну поведінку та прогноз злоякісних пухлин певних локалізацій. До цих маркерів, які часто застосовуються в морфологічній практиці було взято: Ki-67, маркери нейроендокринних тканин (CD56, синаптофізін), маркер епітеліальних клітин — панцитокератин, мезенхімальних тканин — віментин та маркер стоволового фенотипу CD44.

Для оцінки ступеню виразності ІГХ реакції застосовувалась напівкількісна шкала: 0 - негативна, 1 - слабка, 2 - помірна, 3 – виражена реакція з підрахунком в пухлині відсотка клітин, що експресують маркер. У випадках позитивної реакції як CD56, так і синаптофізину рівнем експресії вважався найбільший.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета Statistica 6.0. Зв'язок між ознаками оцінювався за непараметричним критерієм хі-квадрат Пірсона та критерієм Спірмана. Статистично значимим вважалось значення  $p < 0,05$ .

#### **Результати**

Пацієнти ДКРЛ груп дослідження були переважно чоловічої статі — в 82,1%, жіночої — в 17,9% та, як видно з таблиці 1, були представлені в однаковому співвідношенні серед груп Л-ДКРЛ та Р-ДКРЛ.

Не виявлено також різниці між групами дослідження за ознакою віку пацієнтів. Середній вік становив 61,7±1,9 років (табл.1).

Середній термін з моменту встановлення діагнозу до смерті серед Л-ДКРЛ склав 19,7±1,9 місяців, серед Р-ДКРЛ - 9,1±1,3 місяців, різниця достовірна ( $p < 0,005$ ). Таким чином, простежена статистично значуща різниця між терміном виживаності та приналежності пухлин до Л-ДКР чи Р-ДКРД.

Серед морфологічних ознак на рівні рутинного забарвлення Г+Е також не виявлені статистично значущі відмінності між групами дослідження. Мітотична активність ДКРЛ була варіабельною від 10 до 78 мітозів в мм<sup>2</sup>, в середньому 39,5±2,7, ядерні характеристики, так як: площа, форма ядра, відсутність чи непомітність ядерця, гранулярність хроматину, форма ракових клітин, наявність та розповсюдженість некрозів, гістологічний тип будови (солідний, часто гніздний, можливо трабекулярний) — не відрізнялись серед ДКРЛ груп дослідження. Як для Л-ДКРЛ, так і для Р-ДКРЛ не була характерна десмоплазія, базофілія та гіаліноз строми.

Рівень проліферативної активності ДКРЛ був варіабельним від 18 до 77% ракових клітин, середній рівень експресії Ki-67 дорівнював 41,3%±3,1. Встановлена статистично значуща різниця у рівні проліферативної активності між Л-ДКРЛ — 51,4%±4,8 та Р-ДКРЛ — 35,0%±3,4 ( $p < 0,001$ ).

## Клініко-морфологічні особливості ДКРЛ груп дослідження

Ознаки	Л-ДКРЛ	Р-ДКРЛ
Стать Ч	11 (78,6%)	21 (84,0%)
Ж	3 (21,4%)	4 (16,0%)
Вік	60,3±2,1	62,3±1,7
Площа ракових клітин	3 діаметра лімфоциту	3 діаметра лімфоциту
Форма ракових клітин	Кругла та овальна, можлива веретеновидна	Кругла та овальна, можлива веретеновидна
Середнє число мітозів у мм <sup>2</sup>	41,1±2,6	38,6±2,7
Некрози	Вогнищеві та розповсюджені в 10% (14) пухлин	Вогнищеві та розповсюджені в 100% (25) пухлин

При урахуванні терміну виживаності пацієнтів на ДКРЛ встановлена пряма статистично значуща залежність між терміном виживаності та рівнем експресії Ki-67. При поділі ДКРЛ на пухлини, що експресують Ki-67  $\geq 33\%$  та  $< 33\%$ , виявлена залежність з терміном загальної виживаності ( $p < 0,05$ ) (див. рис.1).

Всі ДКРЛ мали позитивний до маркерів нейроендокринного фенотипу статус. Виражена експресія маркерів була в 61,5% (24/39), решта 38,5% (15/39) – помірну із забарвленням 33-66% ракових клітин. Не було виявлено залежності між групами дослідження за інтенсивністю експресії досліджених маркерів ДКРЛ. Так виражена реакція визначалась в 92,8 (13/14) Л-ДКРЛ та в 72,0% (18/25) ( $\chi^2 = 2,3$ ,  $p = 0,1$ ), що визначає тенденцію до меншого рівня експресії маркерів серед Р-ДКРЛ.

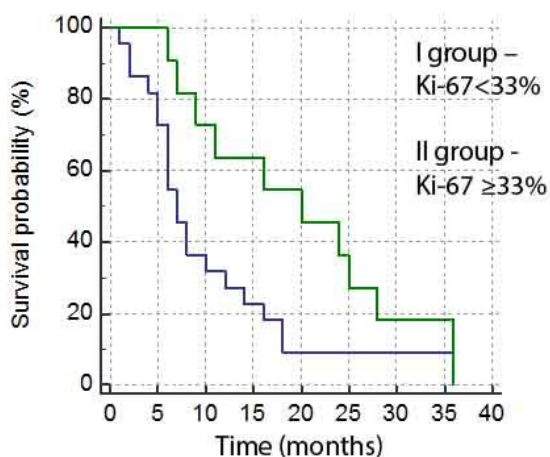


Рис.1. Загальна виживаність пацієнтів в залежності від рівня експресії Ki-67, ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,041$ ).

Позитивна реакція до CD44 визначалась в 30,7% (12/39) та була переважно слабкою з рівнем експресії маркеру вище за 1% ракових клітин.

При порівнянні рівня відносного числа екс-

пресуючих маркер ДКРЛ серед груп дослідження, встановлено відсутність залежності між позитивним CD44 статусом та приналежності пухлини до розповсюджені чи локалізованої форми при наявності тенденції до підвищення експресії маркера серед Р-ДКРЛ. Не виявлено також статистично значущої залежності між позитивною реакцією маркеру та терміном ЗВ пацієнтів ( $p = 0,7$ ).

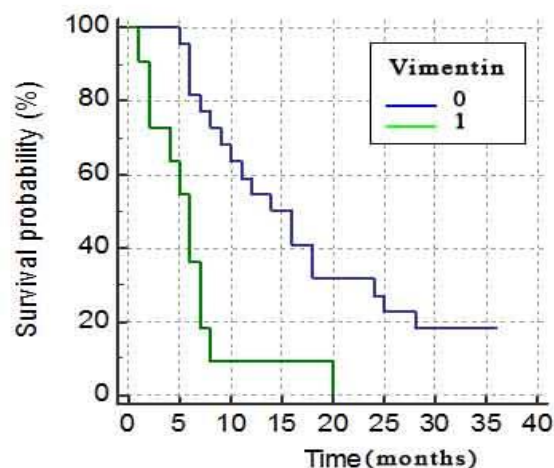


Рис.2. Загальна виживаність пацієнтів в залежності від позитивної (1) та негативної (0) експресії виментину ( $\chi^2 = 13,5$ ,  $p < 0,001$ ).

При оцінюванні коекспресії CD44 з дослідженими маркерами встановлено зворотну кореляційну залежність з нейроендокринним статусом ДКРЛ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,01$ ), а також тенденцію до зворотного зв'язку між рівнем експресії CD44 та Ki-67. Таким чином, чим більша проліферативна активність ДКРЛ, тим менша вірогідність наявності стовбурового фенотипу.

В досліджених ДКРЛ експресія панцитокератина була непостійною, часто слабкою, в окремих випадках ледь помітна зерниста перинуклеарна реакція близько 1% ракових клітин вважалась за негативну. Позитивна реакція до пан-

цитокератину спостерігалась в 69,2% (27/39) зі слабким рівнем експресії в 43,5% (17/39). Відсутня статистично значуща залежність між рівнем експресії ЦК та прогнозом захворювання.

При дослідженні коекспресії маркерів, не виявлено кореляційної залежності між реакцією панцитокератину та Ki-67 ( $r=0,2$ ,  $p>0,05$ ), панцитокератину та CD56 ( $r=0,05$ ,  $p>0,05$ ) та панцитокератину з CD44 ( $r=0,06$ ,  $p>0,05$ ).

Експресія віментину спостерігалася в 28,2% (11/39) ДКРЛ, з яких в 90,9% (10/11) реакція була слабкою у цитоплазмі до 33% ракових клітин.

Простежена тенденція до появи експресії віментину серед Р-ДКРЛ в порівнянні з Л-ДКРЛ. Лише один випадок з 14 Л-ДКРЛ мали експресію віментину, тоді як серед Р-ДКРЛ позитивна реакція досліджуваного маркера визначалась в 40% випадків (10/25). Проте отримані дані свідчать про відсутність статистично значущої залежності між Л-ДКРЛ та Р-ДКРЛ за рівнем експресії віментину.

Простежена залежність між рівнем експресії віментину та терміном літального наслідку пацієнтів ДКРЛ ( $\chi^2 = 13,5$ ,  $p < 0,001$ ) (див. рис. 2). Так середній термін виживаності пацієнтів без реакції ДКРЛ до віментину склав  $16,9 \pm 2,2$  міс., при позитивній реакції –  $6,2 \pm 1,7$  міс. ( $p < 0,001$ ). Таким чином, можна вважати, що віментин є значущим маркером у визначенні клінічної поведінки та прогнозу ДКРЛ.

Простежено зворотну кореляційну залежність між експресією віментину раковими клітинами та Ki-67 ( $r=-0,4$ ,  $p<0,01$ ). Оцінка коекспресії маркерів показала, що при появі реакції віментину раковими клітинами, спостерігалось зниження їх проліферативної активності, що в свою чергу є однією з ознак ЕМТ.

Простежена тенденція до зниження експресії CD56 при появі експресії віментину ДКРЛ. Ця зворотна залежність не набувала статистичної значущості ( $r=0,3$ ,  $p>0,05$ ).

Молекулярно-біологічною особливістю стала тенденція до прямої залежності між експресією віментину та CD44 ( $r=0,13$ ,  $p>0,05$ ).

### Обговорення

Формування груп дослідження пацієнтів на ДКРЛ спиралось на загальноприйняту у клінічній практиці класифікація Л-ДКРЛ та Р-ДКРЛ, що є навіть більш вживаним ніж класифікацію TNM [5]. Саме розподіл пухлин на ці групи має значення щодо лікувальної тактики пацієнтів. Так пацієнтам Л-ДКРЛ має бути призначена більш агресивне лікування [5], крім того, локалізація пухлини в межах однієї ділянки грудної клітини, включно лімфатичні вузли, дозволяє проводити променеви терапію [6].

Дані щодо прогностичного значення експресії Ki-67 ДКРЛ залишаються суперечливими. Якщо НДКРЛ відносно високий рівень проліферативної активності свідчить про більш агресив-

ну клінічну поведінку та несприятливий перебіг захворювання, то, за нечисленими науковими даними, високий рівень експресії Ki-67 ДКРЛ корелює з повною відповіддю до променевої терапії та, за окремими даними, більшим терміном виживаності [7, 8, 9] В цілому, отримані нами дані щодо впливу високого рівня проліферативної активності ДКРЛ на більш сприятливий перебіг захворювання збігається з даними світової літератури.

Також в ході даної роботи було надано оцінку низки іншим імуногістохімічних маркерам щодо прогнозу перебігу ДКРЛ. Встановлено обмежене прогностичне значення таких маркерів як: панцитокератину, CD44, маркерів нейроендокринного фенотипу CD56 та синаптофізину.

В науковій літературі наведені окремі дані стосовно особливостей експресії цих маркерів та їх ролі у перебігу і прогресії ДКРЛ. Існують свідчення, що вказують на науковий інтерес вивчення особливостей появи стовбурового фенотипу ДКРЛ, зокрема експресії CD44. За даними Wang Y. et al., 2021 [10] високий рівень експресії CD44 корелює з гіршим загальним статусом (poor performance status) та коротшою без рецидивною виживаністю пацієнтів на ДКРЛ. Проте отримані нами дані не дозволяють вважати маркер CD44 значущим прогностичним критерієм ДКРЛ.

В даному дослідженні надано оцінку не лише окремих ІГХ маркерів ДКРЛ, але і їх коекспресії, що дозволило виявляти прогностичне значення відповідних молекулярно-біологічних критеріїв та реалізацію процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації та стовбурового фенотипу ракових клітин, як загально біологічних явищ, що обумовлюють біологічну та клінічну поведінку пухлин.

Так в нашому матеріалі серед ДКРЛ з позитивною експресією віментину часто спостерігалось зниження реакції до панцитокератину. Оцінка коекспресії цих маркерів вказує на тенденцію до зворотної залежності ( $r=-0,27$ ,  $p>0,05$ ). Отримані дані свідчать про процеси ЕМТ, в ході якого віментин, що є мікрофіламентом цитоскелету клітин мезенхімального гістогенезу, заміщує цитокератини, що складають цитоскелет клітин епітеліального походження. Також встановлено зниження проліферативної активності ДКРЛ при появі реакції віментину раковими клітинами, що в свою чергу також є однією з ознак ЕМТ [11].

Отримані дані кореляційної залежності експресією віментину та CD44 надають підстави вважати взаємозалежними явища появи стовбурового та мезенхімального імунофенотипів ДКРЛ, що також супроводжується втрачанням тканино-специфічних маркерів, зокрема маркерів нейроендокринних тканин CD56 та синаптофізину.

Отримані результати реалізації сигнальних



шляхів ЕМТ та стовбурового фенотипу ДКРЛ представляють науковий та практичний інтерес та потребує подальше дослідження.

#### **Висновки**

Встановлені прогностичні критерії ДКРЛ щодо загальної виживаності, приналежності до стадії локалізованого чи розповсюдженого процесу (Л-ДКРЛ та Р-ДКРЛ).

1. Високий рівень експресії Ki-67 є сприятливим прогностичним критерієм. Доведено, що рівень проліферативної активності Р-ДКРЛ нижчий ніж Л-ДКРЛ ( $p < 0,001$ ). Також встановлена пряма статистично значуща залежність між терміном виживаності та рівнем експресії Ki-67.

2. Віментин є значущим маркером біологічної поведінки та прогнозу ДКРЛ. Встановлена кореляційна залежність до меншого терміну ЗВ пацієнтів на ДКРЛ серед випадків з позитивною експресією віментину ( $p < 0,001$ ).

3. Мають обмежене прогностичне значення: низка клініко-морфологічних ознак, дані гістологічних характеристик ДКРЛ, експресія панцитокератину, CD44, маркерів нейроендокринного фенотипу (CD56 та синаптофізін) раковими клітинами.

4. Встановлено зворотну кореляційну залежність між нейроендокринним статусом ДКРЛ

та позитивною реакцією до CD44, що слід пояснювати процесами втрати тканинної специфічності ракових клітин при появі молекулярно-біологічних свідчень стовбурового фенотипу. Встановлена також тенденція до прямої залежності між появою експресії раковими клітинами віментину та ознаками стовбурового фенотипу – експресії CD44, а також зворотної залежності з експресією CD56 – маркеру нейроендокринних тканин.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Формування та удосконалення алгоритмів діагностики та вибору оптимальної лікувальної тактики у пацієнтів з ДКРЛ на різних стадіях захворювання.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика і прогноз злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (номер державної реєстрації 0117U000594).

#### **Літературні джерела References**

1. Lokuhetty D (2021), WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. (5th ed.; vol. 5) (pp. 29 -36, 139-143) Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. <https://publications.iarc.fr/595>

2. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers*. 2021; 13(4):820. <https://doi.org/10.3390/cancers13040820>

3. Yang S, Zhang Z, Wang, Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *Journal Of Hematology & Oncology*. 2019; 12(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>

4. Wang L, Dou X, Liu T, Lu W, Ma Y, Yang Y. Tumor size and lymph node metastasis are prognostic markers of small cell lung cancer in a Chinese population. *Medicine*. 2018; 97 (31): e11712. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011712>

5. Wender R., Fontham E., Barrera E, et al. American Cancer Society lung Cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 106-117.

6. Murrell DH, Karnas SJ, Corkum MT, Hipwell S, Palma DA, Rodrigues G, Louie AV. Radical radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer-what's up with arm positioning? *J Thorac Dis*. 2019 May;11(5):2099-2104. doi: 10.21037/jtd.2019.05.40.

7. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T,

Sakaguchi M, Nishimaki H, Masuda S. Correlation between the Ki-67 proliferation index and response to radiation therapy in small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2017 Jan 13;12(1):16. doi: 10.1186/s13014-016-0744-1.

8. Wang D, Ye W, Shi Q. Prognostic Value of Ki-67 Expression in Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma Patients Treated with Chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 6429-6436 <https://doi.org/10.2147/CMAR.S326189>

9. Seba BS, Coskun D1, Sevda C, Nestrin K, Elif TP, Ali F, Nagehan OB, Sule K. The importance of Ki-67 proliferation index in small cell lung cancer. *Gul European Respiratory Journal*. 2020; 56: 1732. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1732

10. Wang Y, Guo Y, Lin H, Zhang L, Zhang H, Wang Q, Hu F, Li J, Li B, Zhang T. Expression of CD44 in Tumor Tissue and Serum of Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Prognostic Significance. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2021 Aug 20;24(8):583-590. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.104.10.

11. Peng H, Tan X, Wang Y, Dai L, Liang G, Guo J, et al.. Clinical significance of Ki-67 and circulating tumor cells with an epithelial-mesenchymal transition phenotype in non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res*. 2020; 12:2916–28. 10.2147/CMAR.S251271

**Яковцова І.І., Янчевський О.В. Окремі клініко-морфологічні та імуногістохімічні критерії прогнозу дрібноклітинного раку легень.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Дрібноклітинний рак легені (ДКРЛ) є однією з найбільш агресивних гістологічних форм РЛ, що потребує комбінованої променевої та хіміотерапії та ранній стадії пухлинного процесу. Визначення імуногістохімічних (ІГХ) критеріїв клінічної поведінки ДКРЛ є критичним щодо індивідуалізованої тактики лікування пацієнтів. **Мета** дослідження: вдосконалення морфологічних критеріїв прогнозу перебігу ДКРЛ на підставі дослідження клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик первинних пухлин. **Методи.** Були обрані випадки ДКРЛ хірургічно видалених та після автопсії померлих пацієнтів. Сформовані групи дослідження: I локалізовані ДКРЛ (Л-ДКРЛ) та II розповсюджені форми (Р-ДКРЛ). Було враховано термін з моменту встановлення діагнозу до смерті пацієнтів. Проведено ІГХ дослідження первинних пухлин з визначенням експресії маркерів: Ki-67, CD56, синаптофізін, панцитокератин, віментин та CD44. **Результати та підсумок.** Встановлено, що рівень проліферативної активності Р-ДКРЛ нижчий ніж Л-ДКРЛ ( $p < 0,001$ ), визначено пряму статистично значущу залежність між терміном виживаності та рівнем експресії Ki-67, що характеризує маркер Ki-67 як критерій сприятливого прогнозу ДКРЛ. Встановлена кореляційна залежність до меншого терміну загальної виживаності (ЗВ) пацієнтів на ДКРЛ серед випадків з позитивною експресією віментину ( $p < 0,001$ ). Поява ІГХ свідчень процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації ДКРЛ супроводжується тенденцією до появи стовбурового імунофенотипу ракових клітин та частковою втратою нейроендокринного статусу пухлини.

**Ключові слова:** дрібноклітинний рак легень, епітеліально-мезенхімальна трансформація, стовбуровий фенотип.