ISSN 2410-2792 (PRINT) • ISSN 2663-466X (ONLINE)

WWW.CLINICALONCOLOGY.COM.UA

CLINICAL ONCOLOGY

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Т. 13 • № 1 (49) • 2023

ЕКСПЕРТНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО

АНОНСИ

Зміни жорсткості та морфологічні особливості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля

С. 40–44

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

С. 55–71

Як відібрати найбільш доцільні для відшкодування протипухлинні ліки? Досвід ESMO та BOO3

С. 72–75

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
ЗАСНОВАНО У 1920 РОЦІ

МОРІОН

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

ЕКСПЕРТНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО

Науково-практичний журнал, який входить до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») у галузі медичних наук

ЧИТАЙТЕ НАС ОНЛАЙН

ДОЛУЧАЙТЕСЯ ДО НАШИХ СПІЛЬНОТ У СОЦІАЛЬНИХ МЕРЕЖАХ:

МОРІОН

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
ЗАСНОВАНО У 1920 РОЦІ

VIBER

TELEGRAM

FACEBOOK

Зміст

Т. 13, № 1 (49), 2023

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

О.В. Єфіменко
Українські фахівці взяли участь у конгресі AACR — 2023 3

КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

І.А. Крячок
Що цікавого в цьому номері 5

АКТУАЛЬНО

С.А. Стороженко, Я.В. Шпарик
Роль мутації T790M у першій та другій лініях терапії пацієнтів з EGFR-позитивним недрібноклітинним раком легені 6

Рак підшлункової залози: інновації заради життя 13

Результати оцінки загальної виживаності, отримані з реальної клінічної практики застосування комбінації палбоциклібу з інгібіторами ароматази в якості першої лінії лікування HR+/HER2-метастатичного раку грудної залози 17

Мауріціо Мускарітолі, Ян Арендс, Патрик Бахман, Вікі Баракос, Ніколь Бартелемі, Гартмут Бертц, Федеріко Боццеті, Елізабет Гютерер, Елізабет Айсенрінг, Штайн Кааса, Зелько Крзнаріч, Барі Лейрд, Марія Ларсон, Алесандро Лавіано, Штефан Мюлебах, Ліне Ольдерволь, Паула Равваско, Тора С. Зольгайм, Флоріан Штрасер, Маріан де ван дер Шуерен, Жан-Шарль Прейзер, Штефан К. Бішоф, Ігор Скрипник, Олег Швець
Практичні настанови Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN): клінічне харчування при онкологічних захворюваннях 24

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

В.Е. Орел, О.Б. Динник, Л.А. Сивак, В.Б. Орел, О.Й. Дасюкевич, О.Ю. Рихальський, О.Ю. Галкін, А.Г. Дєдков, Т.С. Головко
Зміни жорсткості та морфологічні особливості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля 40

І.І. Смоланка, О.В. Мовчан, А.О. Ляшенко
Хірургія набрякового раку грудної залози 45

О.В. Щербіна, О.В. Коваль, М.М. Жайворонок
Трансабдомінальна ультрасонографія в діагностиці поліпів ободової кишки 48

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

А.В. Лукашенко, В.В. Пацко, Ю.В. Остапенко, К.Д. Черченко
Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування 55

Д.С. Полякова
Як відібрати найбільш доцільні для відшкодування протипухлинні ліки? Досвід ESMO та ВООЗ 72

К.Д. Черченко, А.В. Лукашенко, Ю.В. Остапенко, В.В. Пацко, М.О. Віноградова, К.Г. Валіхновська, С.Ю. Паманська
Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при метастатичному колоректальному раку: огляд літератури та клінічного випадку 76

О.І. Солодянникова, Н.В. Банковська, А.Ф. Шипко, В.В. Даниленко, Г.Г. Сукач
Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичного впливу. Огляд літератури 84

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»
Свідоцтво
суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.
Співзасновник
Державне некомерційне підприємство
«Національний інститут раку»
Виходить 4 рази на рік
Заснований у лютому 2011 р.
Т. 13, № 1 (49), 2023
Рекомендовано
Вченою радою Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Протокол № 2 від 27.04.2023 р.
Свідоцтво про державну реєстрацію
№ КВ 17428-6178 Р від 01.02.2011 р.
Входить
до Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 02.07.2020 р. № 886 (категорія «Б»), у галузі медичних наук

Шеф-редактор
О.В. Єфіменко (Україна)
Головний редактор
І.А. Крячок (Україна)
Редакційна колегія:
Л.С. Болгова (Україна), Т.С. Головко (Україна), Ю.Я. Гріневич (заст. гол. ред.) (Україна), А.Г. Дєдков (Україна), В.С. Іванкова (Україна), С.І. Кіркілевський (Україна), Г.І. Климнюк (Україна), К.В. Копчак (Україна), С.І. Коровін (Україна), Я. Котарський (Польща), М.М. Кукушкіна (Україна), І.І. Лісний (Україна), А.В. Лукашенко (Україна), Р. Мандри (Польща), Ю.Й. Михайлович (Україна), В.С. Процик (Україна), В.С. Свінціцький (Україна), Л.А. Сивак (Україна), І.І. Смоланка (Україна), О.І. Солодянникова (Україна), Е.О. Стаховський (Україна), В. Уманський (Німеччина), Ф.В. Фільчаков (Україна), Н.М. Храновська (Україна)
Технічний секретар
А.В. Журбенко (Україна)

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ
clinical oncology

Table of contents

Т. 13, № 1 (49), 2023

Адреса редакції:
Київ, 03022,
вул. Здановської Юлії, 33/43
Тел.: (044) 259-01-82,
факс: (044) 257-60-68
E-mail: zhurbenko.nir@ukr.net

Адреса видавця:
02140, Київ, просп. М. Бажана, 10А
Тел./факс: (044) 585-97-10

Підписано до друку 22.05.2023 р.
Формат 60×84 1/8.
Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 10,23
Обл.-вид. арк. 13,84
Наклад 500 прим.
Зам. № 0206/23
Надруковано
у ТОВ «Інтерсервіс»
м. Київ, вул. Бориспільська, 9

Повне або часткове тиражування будь-яким способом матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише після письмового дозволу видавця

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець
Знаком ❑ позначені матеріали, які публікуються на правах реклами

© Національний інститут раку МОЗ України, 2023
© ТОВ «МОРІОН», 2023

Зареєстрований у базах даних:
Index Copernicus International,
Ulrichsweb,
Google Scholar,
Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського

MANAGING EDITOR COLUMN

O.V. Efimenko
Ukrainian experts participated in the AACR congress 2023 3

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN

I.A. Kryachok
What is interesting in this issue 5

TOPICAL

S.A. Storozhenko, Ya.V. Shparyk
The role of T790M mutation in first- and second-line therapy of patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer 6

Pancreatic Cancer: Innovations For Life 13

Assessment of overall survival obtained from the real-world study of using the combination of palbociclib with aromatase inhibitors as a first-line treatment of HR+/HER2− metastatic breast cancer 17

Maurizio Muscaritoli, Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Elisabeth Hütterer, Elizabeth Isenring, Stein Kaasa, Zeljko Krznaric, Barry Laird, Maria Larsson, Alessandro Laviano, Stefan Mühlebach, Line Oldervoll, Paula Ravasco, Tora S. Solheim, Florian Strasser, Marian de van der Schueren, Jean-Charles Preiser, Stephan C. Bischoff, Igor Skrypnyk, Oleg Shvets
ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer 24

ORIGINAL ARTICLES

V.E. Orel, O.B. Dynnyk, L.A. Syvak, V.B. Orel, O.J. Dasyukevich, O.Y. Rykhalskyi, O.Y. Galkin, A.G. Dedkov, T.S. Golovko
Changes in stiffness and morphological features of Walker-256 carcinosarcoma loaded with magnetic nanoparticles in response to a stationary magnetic field 40

I.I. Smolanka, O.V. Movchan, A.O. Lyashenko
Surgery of inflammatory breast cancer 45

O.V. Shcherbina, O.V. Koval, M.M. Zhaivoronok
Transabdominal ultrasound colonography in the diagnosis of colon polyps 48

REVIEW ARTICLES

A.V. Lukashenko, V.V. Patsko, Y.V. Ostapenko, K.D. Cherchenko
Hepatocellular carcinoma: epidemiology, diagnostic, treatment 55

D.S. Poliakova
How to select the most valuable anticancer drugs for reimbursement? Experience of ESMO and WHO 72

K.D. Cherchenko, A.V. Lukashenko, Y.V. Ostapenko, V.V. Patsko, M.O. Vinohradova, K.H. Valikhnovska, S.Y. Pamanska
Intra-arterial chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a review of the literature and a clinical case 76

O.I Solodyannykova., N.V. Bankovska, A.F. Shypko, V.V. Danylenko, G.G. Sukach
Metastatic bone lesions: molecular mechanisms as new avenues of therapeutic influence. Literature review 84

Українські фахівці взяли участь у конгресі AACR — 2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30317

Щорічний конгрес Американської асоціації дослідження раку (American Association for Cancer Research — AACR), що проходив 14–19 квітня 2023 р. в Орландо (штат Флорида, США), відвідала делегація з України на чолі з директором Національного інституту раку Оленою Єфіменко. Це повністю відповідає задумці організаторів: цього року вони вирішили побачити у своєму тісному колі професіоналів-однодумців нові обличчя, а не лише ті, що постійно прикрашають високі фахові форуми. Українською командою запрошення було прийняте із вдячністю, але сама поїздка за умов війни здавалася нездійсненною. Проте завдяки підтримці МОЗ України, посольства США в Україні, компанії «Аудубон Біосаєнс» і Фонду миру та розвитку пазл склався, та розпочався майже тижневий науково-практичний захід, завдяки якому вдалося познайомитися з найвідомішими представниками онкологічної галузі, передовими практиками та заручитися підтримкою організаторів навчання та стажувань для майбутнього обміну досвідом.

У цьогорічному конгресі AACR взяли участь понад 21 тис. дослідників, лікарів, організаторів охорони здоров'я та інших експертів у галузі досліджень та медичної практики з усього світу. Загалом було представлено понад 6300 доповідей, з яких 600 — у формі виступів. Місія організації, що налічує понад 54 тис. учасників із 130 країн, полягає в акумуляції та просуванні досвіду профілактики та лікування онкопатології за допомогою досліджень, освітніх заходів, співробітництва, професійного діалогу та захисту прав пацієнтів і фахівців галузі.

AACR фінансує дослідження безпосередньо, а також у співпраці з численними організаціями, що займаються онкологічними захворюваннями. Як науковий партнер Stand Up To Cancer AACR забезпечує експертне рецензоване адміністрування грантів і науковий нагляд за командними науковими та індивідуальними грантами для дослідницьких проєктів з вивчення раку, які можуть покращити результати пацієнтів.

Екпрезидент AACR **Ліза М. Кусенс** (Lisa M. Coussens) зазначила, що програмою конгресу передбачено дещо для кожного професійного напряму, який задіяно у вирішенні складної проблеми раку. «Якщо ми чогось навчилися за останні 5 років, це те, що всі дисципліни повинні спілкуватися одна з одною, — підкреслила Л.М. Кусенс. — Ми дізналися, що розвиток онкології нарешті досяг дуже важливої кульмінаційної точки, де все поєдналося — від хімії, фізіології та імунології до біоінженерії, молекулярної біології та відкриття ліків».

«Нам потрібно ризикувати», — закликав учасників конгресу голова програмного комітету **Роберт Х. Вондерхайде** (Robert H. Vonderheide). Цього року конгрес проходив під гаслом «Просування кордонів онкологічної науки та медицини» (Advancing the Frontiers of Cancer Science and Medicine), оскільки «ми не задоволені тим, де ми зараз», — підкреслив Р. Вондерхайде. За його словами, тільки рух, тільки погляд у майбутнє без страху та з вірою у власні сили дозволять вийти за рамки статус-кво.

КРАЩІ З КРАЩИХ

Під час конгресу президентом AACR на 2023–2024 рр. обрано **Філіпа Д. Грінберга** (Philip D. Greenberg), професора, керівника Програми з імунології відділу клінічних досліджень в Онкологічному центрі Фреда Хатчінсона (Fred Hutchinson Cancer Center). Міжнародно визнаний експерт з імунотерапії раку, він глибоко дослідив механізми, за допомогою яких реалізується Т-клітинна відповідь. Зокрема, розкрив засоби взаємодії CD4-позитивних хелперних та CD8-позитивних цитотоксичних Т-клітин для знищення пухлинних клітин. Команда доктора Ф. Грінберга продовжує розробляти та випробовувати нові стратегії генетичного перепрограмування Т-клітин пацієнта для ще більш ефективного спрямування на рак. Їх використовують для розробки засобів лікування пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом, меланомою, раком яєчника, раком підшлункової залози та кількома іншими видами раку, досліджують у клінічних випробуваннях.

Із 289 членів Академії AACR 56 є нобелівськими лауреатами, зокрема професор, завідувач кафедри імунології Центру онкології (Cancer Center MD Anderson) **Джим Еллісон** (Jim Allison). Він отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини у 2018 р. за створення нового ефективного способу боротьби з раком шляхом лікування імунної системи, а не пухлини (www.mdanderson.org). Вирішальним відкриттям Д. Еллісона було блокування білка на Т-клітинах, який діє як гальмо їх активації для атаки на пухлинні клітини. Вчений розробив антитіло для блокування білка контрольної точки CTLA-4 і продемонстрував успішність цього підходу на експериментальних моделях. Його робота призвела до розробки першого інгібітора імунної контрольної точки. Yervoy (іпілімумаб) схвалений для лікування метастазуючої або нерезектабельної меланоми Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) США у 2011 р.

Препарат, комерційно відомий як Yervoy, став першим, завдяки якому подовжено виживаність пацієнтів із пізньою стадією меланоми (згідно з інструкцією медіана загальної виживаності 10 міс порівняно з 6 міс у групі порівняння). Подальші дослідження свідчать, що 20,8% пацієнтів, які отримали лікування, живуть щонайменше 3 роки*, серед них чимало таких, що живуть 10 років і більше, що є безпрецедентними результатами. Наступні дослідження розширили даний підхід до нових цілей, особливо до білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та одного з його лігандів (PD-L1) (анти-PD-1/PD-L1-терапія). Відповідні препарати схвалені для лікування певних типів і стадій меланоми, раку легені, нирки, сечового міхура, шлунка, печінки, шийки матки, товстого кишечнику, голови та шиї, а також лімфоми Ходжкіна.

Теперішня дружина Д. Еллісона — **Падмані Шарма** (Padmanee Sharma) — працює у відділенні медичної онкології сечостатевої сфери в центрі раку MD Anderson, удосконалюючи імунотерапію раку нирки та сечового міхура.

ПУБЛІКАЦІЯ НАУКОВИХ РОБІТ

На 2-й день конгресу українська делегація познайомилася з редакторами та членами редколегій рецензованих журналів AACR, яких наразі налічується 10. Більшість з них виходять з друку щомісячно та навіть 2 рази на місяць. Американські колеги висловили готовність допомогти українським науковцям із публікацією наукових праць.

Так, **Роберт Крюгер** (Robert Kruger), головний виконавчий редактор «Cancer Discovery», висловив захоплення українськими лікарями, зокрема онкологами, які продовжують лікувальну та дослідницьку роботу у скрутний воєнний час. Колега Р. Крюгера по виданню, редактор новин **Сюзан Роз** (Suzanne Rose), у дружній

атмосфері провела інтерв'ю з О. Єфіменко. Журналістку цікавили проблеми та надії, які мають онкологи в боротьбі за краще майбутнє для своїх пацієнтів.

Розвивати зв'язки з колегами з України також має намір **Фредерік Бімар** (Frédéric Biemar), директор департаменту міжнародної співпраці AACR. Його справжнім покликанням є відкриття та розвиток талантів.

Пола Голдберга (Paul Goldberg) — редактора і видавця журналу «The Cancer Letter» — пов'язує з цим виданням 37-річний трудовий шлях. Публіцист та автор книг, він особливо переймається проблемами доступності лікування та медичної етики й зацікавлений в інформаційній підтримці діяльності українських лікарів та вчених.

ЗАПРОШЕННЯ ДО ТВОРЧОЇ СПІВПРАЦІ

Великий досвід роботи над проєктами в медичній сфері має **Джонатан Чернофф** (Jonathan Chernoff), молекулярний біолог, біохімік, що працює у відділі фармакології Онкологічного центру Фокса Чейза (Fox Chase Cancer Center). Знавець українських традицій, він готовий допомагати в організації онлайн- та очного навчання/стажування лікарів та молодих вчених, подачі заявок на отримання грантів тощо.

Джо Рамос (Joe W. Ramos), директор Центру дослідження раку Луїзіани (Louisiana Cancer Research Center), працює над визначенням основних механізмів, які контролюють інвазію ракових клітин, і використанням цих знань у розробці ліків. У даний час він і його команда вивчають порушення регуляції клітинної сигналізації при гліобластомі, раку шкіри та нирки і розробляють ліки для блокування росту та інвазії цих пухлин. У його лабораторії завжди раді новим ідеям та творчим зв'язкам, тож готові працювати разом з українськими дослідниками, у тому числі приймаючи їх на стажування.

Приємні спогади у членів української делегації залишилися після зустрічі з **Робертом Вінном** (Robert A. Winn), директором Онкологічного центру Массі Університету Співдружності Вірджинії (Virginia Commonwealth University Massey Cancer Center). Команда із 150 дослідників та вчених під керівництвом Р. Вінна вивчає взаємодію спільноти та сектору охорони здоров'я, проблеми нерівності в доступі до медичних послуг. Під час пандемії вони організували «Facts & Faith Fridays» — це партнерство між онкологічним центром VCU Massey Cancer Center та афроамериканською релігійною спільнотою.

Співпрацю з американськими онкологами вже налагоджують науковці, які, зокрема, тимчасово проживають та працюють у США. Серед них — **Дінара Риспаєва**, що наразі працює в Онкологічному центрі Університету Брауна (Cancer Center at Brown University). Його директор, **Вафік Аль-Дейрі** (Wafik S El-Deiry), є редактором кількох рецензованих журналів з онкології.

НА ПЕРЕДОВОМУ КРАЇ ПРАКТИЧНОЇ ОНКОЛОГІЇ

Особливо запам'яталися українській делегації зустрічі для обміну досвідом у мережі клінік «AdventHealth» (м. Орландо). Вельми цікаво було долучитися до повсякденної роботи виконавчого директора «AdventHealth», торакального хірурга-онколога **Марка Сосінського** (Mark A. Socinski) та медичного директора **Тарека Мехайла** (Tarek Mekhail).

Довга та змістовна історія співпраці пов'язує українських онкологів з **Брюсом Хогі** (Bruce Haughey), який спеціалізується на раку голови, шиї та основи черепа. У 1990-ті роки він відвідував Україну з метою обміну досвідом, а в ці квітневі дні допоміг з організацією візиту української делегації. Хірург-віртуоз, що незмінно включений до списку найкращих лікарів Америки з лікування раку та найкращих лікарів Америки за спеціальністю «отоларингологія — хірургія голови та шиї» з моменту створення цих рейтингів. Наразі відділ Б. Хогі готовий прийняти фахівців з України на стажування.

Завдяки **Мішель Атанас** (Michell Athanase), директору «AdventHealth» з розвитку співробітництва та нових ринків, українська делегація ознайомилася з організацією допомоги пацієнтам. Із хворими тут працює ціла команда фахівців (медичний онколог, променевий онколог, реабілітолог, психолог, соціальний працівник). Цілком можливим та бажаним наразі є навчання в американських закладах освіти не тільки лікарів, а й медсестер та організаторів охорони здоров'я з України.

Під час допомоги хворим онкологічного профілю завжди хочеться зробити для них дещо більше, те, що виходить за рамки традиційних, але все ще не бездоганних підходів до лікування. Саме тому у стінах «AdventHealth» є інститут раку, в якому щорічно проводиться понад 175 клінічних випробувань. Маючи команду з двох сотень онкологів світового класу, він є одним із найактивніших центрів клінічних випробувань у Флориді.

Тут є сучасна лабораторія, де забір матеріалу, тестування, обробка та зберігання виконуються згідно з вимогами Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice — GLP). **Джошуа Сміт** (Joshua Smith), старший менеджер лабораторії, під час невеликої екскурсії ознайомив із різними напрямами її роботи, продемонстрував найновіше обладнання для проведення різноманітних досліджень (трансляційних, доклінічних, клінічних). За його словами, пацієнти не тільки отримують у клініці допомогу, але й намагаються робити свій внесок у розвиток передових медичних методів, підтримуючи власний біобанк лабораторії, жертвуючи зразки біоматеріалів.

ДОСЛІДЖЕННЯ — ЦЕ ПРИВІД ЖИТИ ДАЛІ

На завершення — історія, що надихає. Фраза, почута композитором та виконувачем Террі Джорданом (Terry Jordan) від радіолога, — «на основі моїх досліджень» (based on my RESEARCH), подарувала йому надію на виживання з раком горла в далекому 2006 р. З тих пір, захворівши на рак передміхурової залози у 2015 р. та лімфому у 2021 р., Т. Джордан зберігає відданість дослідженням, беручи участь у благодійних акціях на підтримку пошуку нових ліків від онкопатології.

Впевнені, що започаткована співпраця з провідними установами, організаціями та клініками допоможе удосконалити надання допомоги пацієнтам із онкологічними захворюваннями, створить передумови для спільних освітніх та наукових проєктів з досліджень раку в Україні, дозволить покращити рівень діагностики та лікування, а пацієнтам з онкопатологією — підвищить тривалість та якість життя.

Олена Єфіменко

**Fellner C. (2012) Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. P. T. Sep; 37(9): 503–30.*

Що цікавого в цьому номері

Одним із основних видів публікацій номера є оригінальні дослідження, що містять проміжні або кінцеві наукові результати, характеризуються актуальністю, теоретичним і практичним значенням.

Стаття «Хірургія набрякового раку» присвячена оцінці ефективності застосування методів розширених оперативних втручань у пацієнтів із набряковим раком грудної залози. Дослідження базується на результатах комплексного лікування 39 хворих на рак грудної залози T4bN0-3M0, які отримали медичну допомогу у ДНП «Національний інститут раку». Окрім нео- та ад'ювантної хіміотерапії, 19 пацієнткам виконано розширену радикальну мастектомію за методикою Гандельгайма та Бека; 20 хворим виконано традиційну (за Мадденом) модифіковану радикальну мастектомію. Доведено, що більш широке впровадження в повсякденну практику використання методики Гандельгайма та Бека достовірно сприяє зниженню рецидивів раку грудної залози при набряковій формі захворювання.

У статті «Трансабдомінальна ультрасонографія у діагностиці поліпів ободової кишки» оцінено можливості трансабдомінальної ультрасонографії (УСГ) в діагностиці поліпів ободової кишки за аналізом результатів трансабдомінальної УСГ у 74 пацієнтів, у яких при гістологічному аналізі матеріалів діагностовано поліп товстої кишки.

Стаття «Зміни жорсткості та морфологічні особливості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля» присвячена дослідженню змін параметра жорсткості пухлини та морфологічних особливостей карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля на основі магнітомеханічного ефекту. Дослідження проведено з використанням неінбредних самок щурів з карциносаркомою Уоркер-256. Доведено, що використання постійного магнітного поля у якості впливу на параметри жорсткості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками на основі магнітомеханічного ефекту ініціюють зменшення величини модуля Юнга в пухлині та фактора росту порівняно з пухлинами тварин контрольної групи та з магнітними наночастинками без впливу. У пухлинах тварин з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля мали місце більш масивні зони некрозу.

Тематика статті «Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при метастатичному колоректальному раку: огляд літератури та клінічного випадку» охоплює аналіз досліджень, присвячених вивченню ефективності внутрішньоартеріального введення цитотоксичних та таргетних препаратів при метастазах колоректального раку в печінку, порівнянню його з традиційною хіміотерапією та іншими варіантами системної терапії, оцінці перспективності методу з точки зору конверсії нерезектабельних метастазів у резектабельні, впливу внутрішньоартеріальної хіміотерапії на показники виживаності.

У статті «Гепатоцелюлярна карцинома — епідеміологія, діагностика, лікування» висвітлено сучасні оновлені підходи до методів профілактики, скринінгу, діагностики та лікування гепатоцелюлярної карциноми, завдяки чому знижено смертність у багатьох країнах з високим рівнем даної патології.

У роботі «Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичного впливу» проаналізовано стан проблеми стосовно молекулярних механізмів формування метастатичного ураження кісток та використання цих даних при лікуванні онкологічних хворих з кістковим ураженням. Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини, широким спектром ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур.

Постійна поява нових препаратів для лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями та необхідність ефективного розподілу коштів, що виділяють на їх придбання, спонукає до пошуку системи пріоритетів і методології відбору ліків з метою максимізації позитивного ефекту. Вказана проблема висвітлена у *статті «Як відібрати найбільш доцільні для відшкодування протипухлинні ліки? Досвід ESMO та ВООЗ»*.

У рубриці «Актуально» на шпальтах поточного номера також опубліковані такі статті:

- *«Результати оцінки загальної виживаності, отримані з реальної клінічної практики застосування комбінації палбоциклібу»*;
- *«Роль мутації T790M у першій та другій лініях терапії пацієнтів з EGFR-позитивним недрібноклітинним раком легені»*;
- *«Практичні настанови Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN): клінічне харчування при онкологічних захворюваннях»*.

Висловлюю подяку авторам статей, членам редакційної колегії за співпрацю у формуванні цього номера. Авторам статей, опублікованих у поточному випуску, бажаю подальших наукових досягнень задля розвитку науки в галузі онкології, читачам — поглиблення власних знань та вмінь завдяки матеріалам, викладеним у нашому виданні. Запрошую представників наукової онкологічної школи та практикуючих лікарів-онкологів до плідного наукового діалогу і цікавих дискусій на сторінках нашого журналу.

З повагою
головний редактор Ірина КРЯЧОК

С.А. Стороженко[1], Я.В. Шпарик[2]

Роль мутації T790M у першій та другій лініях терапії пацієнтів з EGFR-позитивним недрібноклітинним раком легені

[1]*Медичний дім «Одрекс», м. Одеса*
[2]*Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів*

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30277

Рідкісні мутації гена *EGFR* (epidermal growth factor receptor — рецептора епідермального фактора росту), зокрема інсерції у 20-му екзоні, становлять приблизно 10% від усіх онкогенних *EGFR*-мутацій недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) — аденокарциноми. Мутація T790M, більш відома як мутація резистентності до інгібіторів тирозинкінази EGFR I–II поколінь, також є інсерцією у 20-му екзоні та іноді (близько 2–4% випадків) може виявлятися *de novo* у вигляді подвійної мутації. Разом з тим було показано, що при застосуванні ультрачутливих методів генетичної діагностики рівень поширеності подвійних мутацій — T790M + Del19ex або L858R досягає 79%, що є негативним прогностичним фактором для пацієнтів з НДРЛ. Тому сьогодні виникає питання: якою є роль мутації T790M у першій та другій лініях терапії при EGFR-позитивному НДРЛ та яким чином наявність подвійних мутацій впливає на вибір лікування пацієнтів з раком легені. При цьому відомо, що інсерції 20-го екзона та T790M зокрема не чутливі до ІТК EGFR ранніх поколінь. Разом з тим ІТК III покоління, зокрема осимертиніб, демонструють активність щодо пухлин із цими мутаціями, і тому можуть бути обґрунтованим вибором для терапії пацієнтів з НДРЛ та цими мутаціями.

Ключові слова: *НДРЛ; EGFR T790M; ІТК EGFR; інсерції 20-го екзона; осимертиніб.*

Відкриття активуючих мутацій у гені *EGFR* (epidermal growth factor receptor — рецептор епідермального фактора росту) різко змінило погляд на клінічну картину недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). Ранні дослідження інгібіторів тирозинкінази (ІТК) EGFR першого покоління продемонстрували вражаючу ефективність порівняно з попередніми стандартами лікування пацієнтів з НДРЛ на той час — хіміотерапією. Подальша розробка таргетних молекул наступного покоління ще більше підвищила рівень загальної виживаності пацієнтів з EGFR-позитивним НДРЛ — до понад 3 років [1].

Більша частина мутацій *EGFR* виникає у вигляді делецій у 19-му екзоні (del19ex) і точкових мутацій у 21-му екзоні (L858R). ІТК EGFR першого покоління, такі як ерлотиніб та гефітиніб, демонструють певну ефективність щодо цих двох типів активуючих мутацій, що також можна стверджувати і про ІТК другого та третього поколінь, такі як афатиніб, дакомітиніб та осимертиніб. Розробка методів спрямованої на EGFR терапії, які діють на рівні молекулярних механізмів пригнічення внутрішньоклітинних ферментів, зокрема EGFR-тирозинкіназ, призвело до необхідності визначення відповідних генетичних мутацій. І сьогодні проведення молекулярно-генетичної діагностики та пошук драйверних мутацій різних генів (*EGFR, ALK* та ін.) є важливою складовою процесу вибору терапії при поширеному НДРЛ. У той час як перші кроки в генетичній діагностиці здійснювалися за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції, який здатний визначати лише обмежений попередньо заданий пул мутацій, зазвичай — поширені класичні мутації, зараз розроблено складніші платформи секвенування як для клінічних, так і для дослідницьких цілей. Розробка сучасних методів секвенування разом із зусиллями дослідників сприяли виявленню широкого спектра активуючих мутацій *EGFR*, включаючи інсерції у 20-му екзоні *EGFR* (ins20) та точкові мутації, такі як G719X, S768I, L861Q, серед інших [2].

Мутації ins20 *EGFR* становлять приблизно 10% усіх онкогенних мутацій *EGFR* [2, 3] і є третім найпоширенішим класом після класичних мутацій *EGFR* del19ex і L858R. ins20 представляють собою групу мутацій, що характеризуються дещо відмінною чутливістю до ІТК різних поколінь, однак якщо узагальнювати, то зазвичай вони не чутливі до ІТК *EGFR* 1-го та 2-го поколінь [3]. Проте в останні роки спостерігається значний прогрес у розробці ефективної таргетної терапії для цих пацієнтів завдяки застосуванню ІТК *EGFR* III покоління.

Мутація T790M у 20-му екзоні, більш відома як мутація резистентності до терапії ІТК I покоління, ерлотинібу та гефітинібу. Це пов'язано з тим, що мутація T790M викликає конформаційну зміну кишені аденозинтрифосфату, яка збільшує спорідненість рецептора до його природного субстрату, одночасно зменшуючи його спорідненість і чутливість до терапії ІТК *EGFR* I покоління, тим самим опосередковуючи резистентність до лікування [4].

Мутація T790M у 20-му екзоні відносно рідко виявляється *de novo* у вигляді другої (подвійної) мутації [5]. Цікаво, що мутації T790M *de novo* виникають одночасно з мутаціями L858R приблизно у 80% випадків, а з мутаціями del19ex — лише приблизно у 20% [6]. Можливо, що з цим пов'язана дещо краща чутливість пухлин з мутаціями del19ex порівняно з мутаціями L858R до терапії осимертинібом. Оскільки за результатами клінічного дослідження FLAURA в групі осимертинібу за наявності у пацієнтів del19ex в гені *EGFR* медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила 21,4 міс, тоді як при заміні нуклеотидів у 21-му екзоні (мутація L858R) медіана ВБП досягалася вже через 14,4 міс лікування. Разом із тим справедливим буде відмітити, що статистично значуща перевага осимертинібу перед препаратами групи порівняння — ерлотинібом та гефітинібом — зберігалася незалежно від виду EGFR-мутації [29]. Тому можемо припустити, що «приєднання» мутацій T790M відбувається ще на ранніх етапах розвитку пухлини, але через незначну кількість таких клітин їх неможливо виявити сучасними методами. При застосуванні ІТК 1–2-го поколінь клітини з типовими мутаціями в 19-му та 21-му екзонах гинуть, тоді як клон клітин з мутаціями T790M чисельно збільшується, що призводить до прогресування хвороби і можливості виявлення клітин з такими мутаціями сучасними молекулярно-діагностичними методами.

Мутація T790M *de novo* є предиктором меншої тривалості відповіді на ІТК *EGFR* порівняно з пацієнтами без мутації T790M [7, 8]. Крім того, серед T790M-позитивних пацієнтів

була більша частка тих, хто ніколи не палив, порівняно з хворими без цієї мутації (83% порівняно з 62%; p=0,047) [9].

Поширеність мутації T790M *de novo* значно варіює за результатами різних досліджень, що часто пов'язано із чутливістю методів, які було застосовано для її визначення. Наприклад, дослідження IRESSA Pan-Asia Study, у якому для визначення частоти мутації T790M застосовували метод ампліфікованих праймерів (amplification-refractory mutation system — ARMS), виявило наявні раніше мутації T790M у 11 із 261 пацієнта з мутаціями *EGFR*. Таким чином, рівень мутації T790M *de novo* становив 4,2% [10]. В іншому дослідженні із застосування методу мас-спектрометрії для визначення мутацій T790M *de novo* цей показник становив близько 25% пацієнтів [11]. Для хворих із мутацією T790M характерними є менші період часу до прогресування захворювання після лікування ІТК EGFR (медіана 6,3 міс порівняно з 11,5 міс; p <0,001) і загальна виживаність (ЗВ) (медіана 16,1 міс порівняно з 26,5 міс; p=0,065) порівняно з пацієнтами, що не мають мутації T790M.

У цьому контексті варто звернути увагу на те, що клітини пухлини є генетично гетерогенними, даючи початок різним клонам, у рамках яких також можуть відбуватися мутаційні зміни. Відповідно, якщо в ході аналізу зразка пухлини було виявлено наявність генетичного матеріалу з T790M-мутаціями і пацієнта було віднесено до групи T790M-позитивних, це не означає, що всі клітини пухлини цього хворого мають таку мутацію. За рівнем поширеності мутації T790M у біологічному матеріалі, отриманому в ході біопсії, виділяють пацієнтів з низькою та високою частотою мутації T790M — до або понад 28,1% T790M-позитивних клітин відповідно. Цей поділ ґрунтується на клінічних результатах лікування таких осіб. Відповідно, хворі з високою частотою мутації T790M мають гірші клінічні результати при застосуванні ІТК *EGFR*, ніж пацієнти з низькою частотою мутації T790M. Зокрема, серед T790M-позитивних хворих особи з високою частотою T790M мають менший час до прогресування захворювання порівняно з хворими з низькою частотою T790M (медіана 2,4 міс порівняно з 6,7 міс; p=0,009) і ЗВ (медіана 9,1 міс порівняно з 18,7 міс; p=0,018). Варто відмітити, що частота мутації T790M, за якої ризик прогресування захворювання на фоні терапії ІТК *EGFR* починає зростати, оцінюється на рівні 3,2% клітин у досліджуваному зразку.

Що стосується стратегій виявлення, то T790M може потребувати більш чутливих методів визначення у зв'язку з низьким вмістом мутованих алелів або низькою якістю зразка. Важливо відзначити цікаве спостереження: згідно з даними літератури, використання низькочутливих методів молекулярної діагностики не дозволяє виявити мутацію T790M *de novo* одночасно зі стандартною мутацією (найчастіше це мутація L858R), проте у разі використання ультрачутливої діагностики ця мутація виявляється у близько 79% випадків порівняно із 7% при низькочутливих методах [12, 13]. Таким чином, справжня поширеність мутації T790M *de novo* була недооцінена. Потрібні дослідження з використанням високочутливих методів, щоб з'ясувати, чи буде клінічний результат лікування пацієнтів з НДРЛ та мутацією L858R відрізнятися від такого без другорядного субклону T790M. Тестування на наявність T790M у пацієнтів нелікованих ІТК EGFR, особливо у хворих з мутацією L858R, може допомогти в ухваленні рішення щодо лікування, наприклад, щодо використання ІТК III покоління [14] як терапії першої лінії чи рятівної терапії замість ІТК I–II покоління.

З іншого боку, виходячи з того, що у 79% випадків у пацієнтів з НДРЛ може бути наявна подвійна мутація, застосування ерлотинібу/гефітинібу в якості першої лінії терапії може суттєво обмежувати ефективність цих препаратів та пояснювати більш швидке прогресування захворювання. Відомо, що набуття мутації T790M є основним механізмом розвитку резистентності до терапії при застосуванні ІТК *EGFR* I і II поколінь при НДРЛ, що спостерігається у більш ніж половини пацієнтів [15] (рис. 1). Водночас ІТК EGFR III покоління — осимертиніб — можна вважати препаратом першої лінії для лікування пацієнтів з мутацією T790M *de novo*. У дослідженні AURA, у якому вивчали вплив осимертинібу в якості першої лінії терапії у пацієнтів з мутаціями EGFR при НДРЛ, 6 із 7 хворих (з мутацією L858R) з *de novo* T790M продемонстрували часткову відповідь, тривалість відповіді коливалася від 6,9 до 27,7 міс [16]. На противагу цьому в дослідженні IPASS лише 3 (60%) пацієнти з мутацією T790M *de novo* (з L858R), що отримували гефітиніб — ІТК I покоління — досягли часткової відповіді, 1 (20%) досяг стабілізації захворювання (з делецією в 19-му екзоні), а в 1 (20%) відбулося прогресування захворювання (без додаткових мутацій) [17].

В іншому дослідженні ІТК III покоління продемонстрували перевагу порівняно з ІТК I покоління щодо ВБП та ЗВ у хворих з мутацією T790M EGFR *de novo* [18].Так, медіана ВБП у пацієнтів з НДРЛ та мутацією T790M EGFR *de novo*, які отримували осимертиніб, становила 18,0 міс (95% довірчий

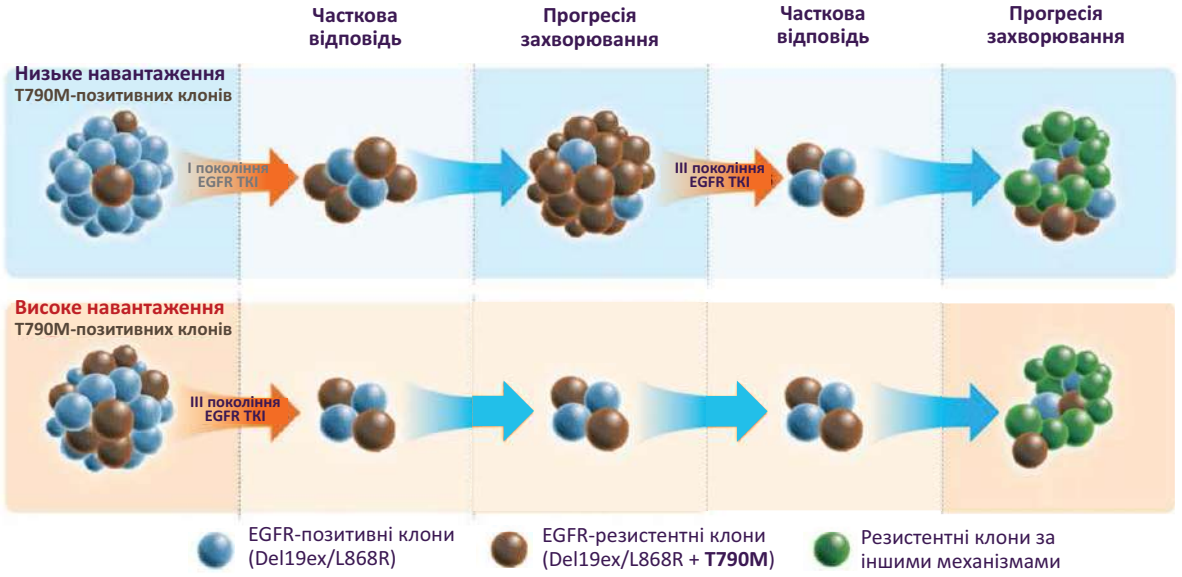


Рис. 1. Механізми прогресування аденокарциноми легені на тлі застосування інгібіторів тирозинкінази EGFR різних поколінь [15]

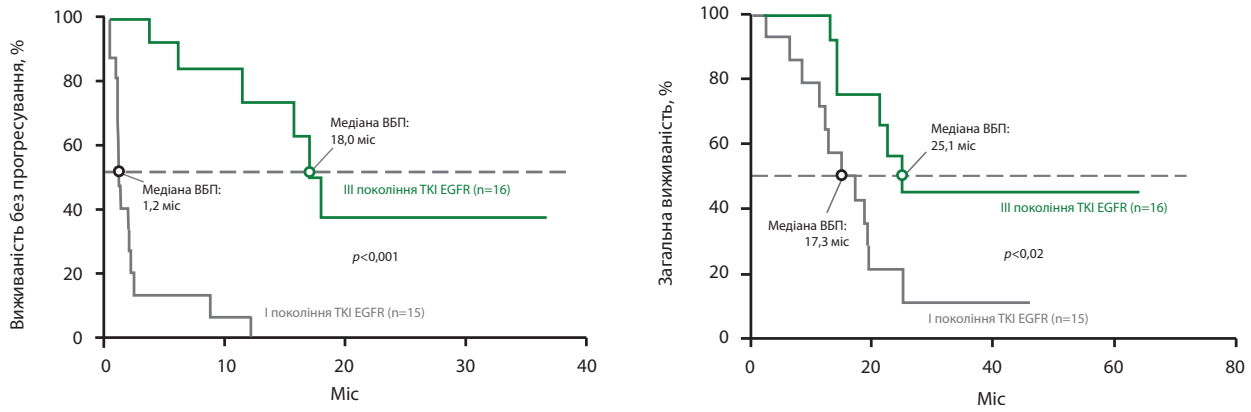


Рис. 2. ВБП та ЗВ у пацієнтів з подвійною мутацією EGFR (Del19ex/L858R + T790M) при застосуванні ІТК EGFR інгібіторів I або III покоління [18]

інтервал (ДІ) 15,1–20,9 міс), що було статистично достовірно значно більше, ніж у хворих, яким призначали ІТК I покоління (1,2 міс, 95% ДІ 0,9–1,6 міс, p <0,001). Подібні результати також спостерігалися щодо ЗВ з 25,1 міс (95% ДІ не піддається обчисленню) у групі осимертинібу та 17,3 міс (95% ДІ 9,3–25,4 міс) у групі ІТК I покоління (p=0,02) [18] (рис. 2).

Таким чином, мутація T790M насправді наявна у більшості пацієнтів з EGFR-позитивним НДРЛ, навіть якщо її не виявлено за допомогою стандартних методів діагностики ПЛР. Це треба враховувати під час вибору таргетної терапії. У цьому контексті увагу привертає осимертиніб, перевагою якого є більш широкий спектр терапевтичної дії на різні мутації гена *EGFR*, у тому числі і на інсерції у 20-му екзоні, зокрема T790M.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Прикладом ефективного застосування осимертинібу у пацієнта з подвійною мутацією є наступний клінічний випадок.

Пацієнт 72 років, мешканець Львова, не курив, після початку війни (березень 2022 р.) з'явилися скарги на незначну загальну слабкість і покашлювання, оцінка за Шкалою функціонального стану Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–1.

Комп'ютерна томографія (КТ) трьох зон від 4 квітня 2022 р. показала неоперабельний рак лівої легені — утворення в корені 8×9 см, ураження паратрахеальних лімфовузлів і множинні дисемінати в обох легенях.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку від 18 квітня 2022 р. показала наявність 2 утворень 6×7 мм і 5×5 мм у мозочку (безсимптомні).

Бронхоскопію і біопсію пухлини бронха було проведено 5 квітня 2022 р., гістологічний підтип пухлини визначено як аденокарциному.

Хворий готувався до паліативної хіміотерапії з імунотерапією (помірна експресія PD-L1 — 10%), а також стереотаксичного опромінення утворень головного мозку в Польщі. У пацієнта було виявлено подвійну мутацію EGFR — L858R (21-й екзон) та T790M (20-й екзон), ALK-мутація не спостерігалася.

25 квітня 2022 р. пацієнт розпочав прийом осимертинібу. 24 травня 2022 р. повторна МРТ головного мозку для визначення полів опромінення в Польщі показала повну регресію утворень. Таким чином, у пацієнта були метастази в центральну нервову систему (ЦНС) і їх навіть планували опромінювати, однак на фоні застосування осимертинібу, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр, метастази повністю зникли — було зафіксовано повну відповідь у ЦНС. Тож, осимертиніб при метастазах у ЦНС продемонстрував високу ефективність та є безпечнішим варіантом лікування порівняно з опроміненням головного мозку, враховуючи можливі ускладнення останнього.

18 липня 2022 р. контрольна КТ органів грудної клітки і ЦНС показала виражену часткову регресію утворень у легенях, зберігається повна регресія утворень у ЦНС.

30 вересня 2022 р. контрольна КТ продемонструвала продовження часткової регресії.

Протягом періоду застосування осимертинібу жодних побічних ефектів не зафіксовано.

У квітні 2023 р. за результатами КТ виявлено прогресування захворювання, що стало причиною відміни поточної терапії осимертинібом з подальшим призначенням хіміоімунотерапії з атезолізумабом (+ бевацизумаб) від 21 квітня 2023 р. згідно з рекомендаціями ESMO 2023 [30]. Загальний прийом осимертинібу становив 12 міс.

РОЛЬ МУТАЦІЇ T790M EGFR У ДРУГІЙ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ ПРИ НДРЛ

Мутація T790M більш відома як мутація набутої резистентності у відповідь на терапію ІТК EGFR I покоління, такими як гефітиніб та ерлотиніб. Часто резистентність до терапії ІТК EGFR I покоління розвивається протягом перших ≈10 міс та у більш ніж 50% випадків пояснюється наявністю мутації T790M [19, 20]. За наявності цієї мутації ІТК III покоління можуть бути ефективною опцією для другої лінії лікування, наприклад осимертиніб, проте перед призначенням необхідно провести генетичне тестування на визначення наявності/відсутності мутації T790M. Дуже важливо, що без мутації T790M осимертиніб у другій лінії терапії не застосовується. Разом з тим треба зазначити, що навіть з урахуванням поширеності мутації T790M на рівні близько 50%, за даними клінічних досліджень та реальної клінічної практики, можливість застосування осимертинібу в другій лінії буде тільки у 30% пацієнтів [21]. Чому так відбувається?

Якщо 10 хворих з мутацією EGFR починають прийом гефітинібу/ерлотинібу/афатинібу чи інших ІТК ранніх поколінь, то з них лише ≈7 взагалі зможуть отримати терапію другої

Рис. 3. Проведення ребіопсії

лінії, а інші 3 помирають під час першої лінії або отримують тільки паліативну допомогу у зв'язку з ECOG-статусом та непереносимістю хіміотерапії [22–23]. Із цих 7 тільки 5 зможуть отримати результат тестування, іншим може бути протипоказана ребіопсія, або виникнуть складнощі з проведенням повторної біопсії, або ж вони матимуть недостатню кількість або низьку якість матеріалу та/або отримають хибно-негативний результат аналізу за плазмою крові [24–26]. І тільки приблизно 3 з 5 пацієнтів отримають позитивний результат генетичного аналізу на мутацію T790M EGFR [19, 20]. Таким чином, лише 3 з 10 хворих матимуть можливість отримати осимертиніб у другій лінії терапії.

Щодо самого аналізу, то також постає питання, який саме аналіз замовляти та який матеріал потрібно відправляти до лабораторії? У цьому контексті варто зазначити, що сьогодні в першу чергу рекомендовано визначати наявність мутації T790M *EGFR* за плазмою крові (liquid biopsy), і на це є кілька причин. По-перше, пухлина є гетерогенною і при прогресії лише її частина має новий клон клітин з мутацією T790M. Питання — яка саме чатина має T790M-позитивні клітини? Тому під час проведення ребіопсії можна просто не потрапити голкою в ту частину пухлини, де знаходяться клітини, що несуть мутацію T790M (рис. 3).

По-друге, на цьому етапі захворювання пацієнти часто мають порушений функціональний статус, що може ускладнювати проведення ребіопсії. Саме тому малоінвазивні методи діагностики є пріоритетнішими. При цьому на останніх стадіях захворювання концентрація пухлинної ДНК, що циркулює в крові, є досить високою, та сучасні набори молекулярно-генетичної діагностики з використанням плазми крові в якості біологічного матеріалу мають досить високу чутливість — виявляють концентрацію у крові <0,1% мутантних копій за семилогарифмічною шкалою розведення, а ефективність становить близько 80% (тобто тільки 20% результатів можуть бути хибно-негативними) [27]. Варто пам'ятати, що у разі отримання негативного результату з використанням плазми крові, згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) та Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), на наступному етапі необхідно провести дослідження вже з використанням пухлинної тканини. Якщо ж результат, отриманий з використанням плазми крові, є позитивним — пошук закінчено, мутацію виявлено, можна починати лікування.

На сьогодні в Україні одним з препаратів, який ефективно пригнічує розростання EGFR-позитивної пухлини з мутацією T790M, є осимертиніб. У дослідженні AURA3 порівнювали ефективність осимертинібу та терапії препаратом платини і пеметрекседом у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ після прогресування захворювання під час першої лінії терапії ІТК EGFR I або II покоління, зумовленого мутацією T790M [28]. Відповідно до отриманих результатів медіана ВБП у групі хворих, які отримували осимертиніб, була більш ніж у 2 рази вищою порівняно з групою хіміотерапії. При цьому 86% пацієнтів з групи платини/пеметрекседу переходили на терапію осимертинібом. Медіана часу до наступної терапії в групі платини/пеметрекседу становила 6 міс, у групі осимертинібу — 16 міс. ЗВ в групі, що отримувала осимертиніб, становила 26,8 міс порівняно з 15,9 міс у групі препарату платини та пеметрекседу (рис. 4).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК С.А. СТОРОЖЕНКО

Наш практичний досвід підтверджує ефективність застосування осимертинібу в якості другої лінії терапії у пацієнтів з НДРЛ та мутацією T790M EGFR. Зокрема, хочемо представити клінічний випадок пацієнтки, яка вже майже 3 роки приймає осимертиніб в якості другої лінії терапії, на фоні якої спостерігається позитивна динаміка перебігу пухлинного процесу.

Жінка 47 років (1966 р.н.), що ніколи не палила, захворіла в жовтні 2013 р. Вона звернулася за медичною допомогою зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні та кашель. На КТ виявлено вогнища в середній та нижній частці правої легені, ураження плеври. Встановлено морфологічний діагноз — НДРЛ, клінічне стадіювання — T4N1M0, стадія IIIa. Статус за ECOG — 1.

Пацієнтку було прооперовано 29 січня 2014 р., зокрема, проведено резекцію S 4–5 правої легені, плевродез. Відповідно до гістологічного висновку у хворої було уражено дві крайові ділянки легені, розміри пухлин становили 6×2×0,5 см та 4×1×0 см з вростанням G2–3 аденокарциноми з ураженням плеври.

На наступному етапі протягом 02.2014–06.2014 р. проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою: цисплатин, паклітаксел, відмічалася позитивна динаміка щодо відповіді на лікування. Далі в період з 08.07.2014 р. до 25.07.2014 р. проведено курс променевої терапії на ділянку пухлини правої легені, лімфовузлів межистіння, регіонарних лімфовузлів — сумарна доза опромінення становила 40 Гр.

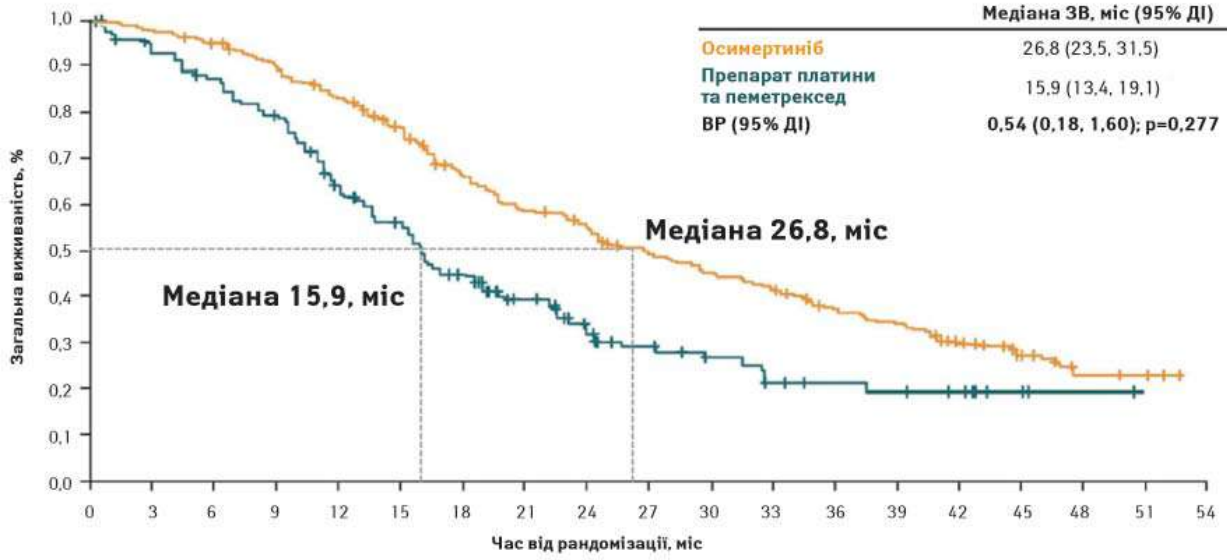


Рис. 4. Результати дослідження AURA3: ЗВ з урахуванням кросоверу

У березні 2015 р. зафіксовано прогресування пухлинного процесу в легенях та розвиток плевриту праворуч. 2 квітня 2015 р. було взято плевральну пункцію та проведено евакуацію ексудату. Цитограма дозволила діагностувати аденокарциному. Відповідно, у квітні 2015 р. було призначено 4 курси поліхіміотерапії за схемою: паклітаксел, цисплатин. У результаті досягнуто об'єктивного поліпшення за даними КТ та стабілізації пухлинного процесу.

Останній курс поліхіміотерапії проведено в червні 2015 р., 26 червня 2015 р. — правосторонню відеоторакоскопію та радіочастотну термоабляцію — плевродез.

Майже через пів року пацієнтка звернулася до лікаря зі скаргами на кровохаркання, у зв'язку із чим було виконано ендоваскулярну емболізацію правої бронхіальної артерії. Крім того, на КТ виявлено обструкцію правого бронха пухлиною.

17 грудня 2015 р. проведено трансторакальну радіочастотну абляцію утворення нижньої частки правої легені, а через 5 днів — ендобронхіальну радіочастотну абляцію пухлини правого головного бронха.

У квітні 2016 р. зафіксовано подальше прогресування процесу. 7 квітня 2016 р. виконано правосторонню відеоторакоскопію та радіочастотну абляцію, плевродез. З 4 квітня 2016 р. проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою карбоплатин, доцетаксел, у результаті чого було досягнуто стабілізації процесу.

У вересні 2016 р. пацієнтка почала застосування ерлотинібу, який приймала протягом 8 міс по 150 мг/добу, на 9-й місяць перейшла на дозу 100 мг у зв'язку з розвитком висипу на шкірі. 1 серпня 2017 р. за даними КТ було зафіксовано стабілізацію процесу. 9 травня 2018 р. у хворої було діагностовано оперізувальний лишай у ділянці правого стегна, у зв'язку із чим протягом 1 міс вона не приймала ерлотиніб. Згідно з результатами КТ 3 липня 2018 р. було відмічено позитивну динаміку перебігу захворювання, а 7 лютого 2019 р. — стабілізацію процесу

12 лютого 2019 р. виявлено прогресування процесу в черевній порожнині — ураження яєчників, канцероматоз, вільна рідина в черевній порожнині. 26 лютого 2019 р. було виконано оперативне втручання — пангістеректомію, тазову лімфодисекцію та оментектомію. За результатами гістології діагностовано аденокарциному з ураженням цервікального каналу шийки матки, обох яєчників, маткових труб, лімфовузлів зліва та справа, великого сальника. Результати імуногістохімії підтвердили, що фенотип процесу відповідає аденокарциномі легені.

У квітні 2019 р. було проведено курс поліхіміотерапії із застосуванням цисплатину та пеметрекседу, який пацієнтка важко перенесла через виражену печінкову токсичність на тлі лікування.

У квітні 2019 р. хворій виконано дослідження на виявлення мутації EGFR T790M та підтверджено відповідну мутацію. Поряд із цим СА-125 становив 199. Пацієнтці було призначено осимертиніб у дозі 80 мг/добу, який вона приймала з червня 2019 р. У вересні 2019 р. за даними КТ-контролю спостерігалася позитивна динаміка перебігу хвороби. Пацієнтка переносила препарат задовільно, побічних явищ не відзначалося. 10 вересня 2019 р. показник СА-125 знизився до 7,55.

У грудні 2019 р. хвора перервала прийом осимертинібу з фінансових причин.

22 січня 2020 р. було виконано КТ органів грудної клітки, органів черевної порожнини та малого таза, яке підтвердило стабілізацію процесу, при цьому СА-125 був у нормі.

28 травня 2020 р. зафіксовано значне зростання СА-125, яке сягнуло 138,2, а 30 травня 2020 р. підтверджено прогресування процесу за даними КТ. З червня 2020 р. пацієнтка знову почала прийом осимертинібу, через пів року — 12 січня 2021 р. — показник СА-125 був на рівні 5,68. 13 січня 2021 р. контрольна КТ органів грудної клітки, органів черевної порожнини та малого таза продемонструвала позитивну динаміку порівняно з результатами КТ, датованими травнем 2020 р.

8 вересня 2021 р. за результатами дослідження СА-125 становив 21,2, а 22 вересня 2021 р. було підтверджено стабілізацію процесу за даними КТ. Показник СА-125 знаходився на рівні 15 у листопаді 2021 р., 7,5 у лютому 2022 р. та 6,9 у вересні 2022 р. За даними КТ станом на 19 квітня 2022 р. відмічалася позитивна динаміка. Таким чином, загальна тривалість лікування пацієнтки становила 9 років 7 міс, з них з червня 2019 до травня 2023 р. вона приймає осимертиніб.

Таким чином, осимертиніб є важливою терапевтичною альтернативою для пацієнтів з НДРЛ та мутацією T790M у 20-му екзоні EGFR, як такою, що утворилася *de novo*, так і набутою на фоні терапії ІТК EGFR ранніх поколінь.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Meador, C. B., Sequist, L. V., & Piotrowska, Z. (2021). Targeting *EGFR* Exon 20 Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Clinical Updates. *Cancer discovery*, *11*(9), 2145–2157. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0226.

2. Riess, J. W., Gandara, D. R., Frampton, G. M., Madison, R., Peled, N., Bufill, J. A., ... Schrock, A. B. (2018). Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, *13*(10), 1560–1568.

3. Arcila, M. E., Nafa, K., Chaft, J. E., Rekhtman, N., Lau, C., Reva, B. A., ... Ladanyi, M. (2013). EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Molecular cancer therapeutics*, *12*(2), 220–229.

4. Yun, C. H., Mengwasser, K. E., Toms, A. V., Woo, M. S., Greulich, H., Wong, K. K., ... Eck, M. J. (2008). The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(6), 2070–2075.

5. Reguart, N., & Remon, J. (2015). Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future oncology (London, England)*, *11*(8), 1245–1257. doi.org/10.2217/fon.15.15.

6. Yu, H. A., Arcila, M. E., Hellmann, M. D., Kris, M. G., Ladanyi, M., & Riely, G. J. (2014). Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Annals of oncology*, *25*(2), 423–428.

7. Costa, C., Molina, M. A., Drozdowskyj, A., Giménez-Capitán, A., Bertran-Alamillo, J., Karachaliou, N., ... Rosell, R. (2014). The Impact of EGFR T790M Mutations and BIM mRNA Expression on Outcome in Patients with EGFR-Mutant NSCLC Treated with Erlotinib or Chemotherapy in the Randomized Phase III EURTAC TrialBIM mRNA Expression and Survival in NSCLC. *Clinical Cancer Research*, *20*(7), 2001–2010.

8. Ding, D., Yu, Y., Li, Z., Niu, X., & Lu, S. (2014). The predictive role of pretreatment epidermal growth factor receptor T790M mutation on the progression-free survival of tyrosine-kinase inhibitor-treated non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, *7*, 387.

9. Lee, Y. J., Lee, G. K., & Lee, Y. S. (2014). Clinicopathologic features of lung cancer patients harboring de novo EGFR T790M mutation. *J. Clin. Oncol. 32(15)*, Abstract 8075.

10. Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S.-S., Sriuranpong, V., ... Mok, T. S. K. (2011). Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol, 29*, 2866–2874.

11. Lee, Y., Lee, G. K., Lee, Y. S., Zhang, W., Hwang, J. A., Nam, B. H., ... Lee, J. S. (2014). Clinical outcome according to the level of preexisting epidermal growth factor receptor T790M mutation in patients with lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *Cancer*, *120*(14), 2090–2098.

12. Chen, L. Y., Molina-Vila, M. A., Ruan, S. Y., Su, K. Y., Liao, W. Y., Yu, K. L., ... Yang, P. C. (2016). Coexistence of EGFR T790M mutation and common activating mutations in pretreatment non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung cancer*, *94*, 46–53.

13. Fujita, Y., Suda, K., Kimura, H., Matsumoto, K., Arao, T., Nagai, T., ... Nishio, K. (2012). Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, *7*(11), 1640–1644.

14. Finlay, M. R. V., Anderton, M., Ashton, S., Ballard, P., Bethel, P. A., Box, M. R., ... Wrigley, G. L. (2014). Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J. Med. Chem., 57*(20), 8249–8267.

15. Chang, J. W. C., Huang, C. Y., Fang, Y. F., Chang, C. F., Yang, C. T., Kuo, C. H. S., ... Wu, C. E. (2022). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for de novo T790M mutation: A retrospective study of 44 patients. *Thoracic Cancer*, *13*, 1888–1897.

16. Ramalingam, S. S., Yang, J. C., Lee, C. K., Kurata, T., Kim, D. W., John, T., ... Jänne, P. A. (2018). Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, *36*(9), 841–849.

17. Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S. S., Sriuranpong, V., ... Mok, T. S. (2011). Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of clinical oncology*, *29*(21), 2866–2874.

18. Zhang, B., Xu, J., Zhang, X., Gu, P., Wang, H., Wang, S., ... Han, B. (2018). Co-existence of sensitive and resistant epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in pretreatment non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: First or third generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs)?. *Lung Cancer*, *117*, 27–31.

19. Sun, J. M., Ahn, M. J., Choi, Y. L., Ahn, J. S., & Park, K. (2013). Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung cancer*, *82*(2), 294–298.

20. Li, W., Ren, S., Li, J., Li, A., Fan, L., Li, X., ... Schmid-Bindert, G. (2014). T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung cancer*, *84*(3), 295–300.

21. Seto, T., Nogami, N., Yamamoto, N., Atagi, S., Tashiro, N., Yoshimura, Y., ... Saka, H. (2018). Real-world EGFR T790M testing in advanced non-small-cell lung cancer: a prospective observational study in Japan. *Oncology and therapy*, *6*(2), 203–215.

22. Lee, C. K., Davies, L., Wu, Y. L., Mitsudomi, T., Inoue, A., Rosell, R., ... Yang, J. C. H. (2017). Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: individual patient data meta-analysis of overall survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *109*(6), djw279.

23. Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M., ... Park, K. (2017). Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*, *28*(2), 270–277.

24. Arcila, M. E., Oxnard, G. R., Nafa, K., Riely, G. J., Solomon, S. B., Zakowski, M. F., ... Ladanyi, M. (2011). Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *17*(5), 1169–1180. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2277.

25. Yoon, H. J., Lee, H. Y., Lee, K. S., Choi, Y. L., Ahn, M. J., Park, K., ... Yi, C. A. (2012). Repeat biopsy for mutational analysis of non–small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology*, *265*(3), 939–948.

26. Oxnard, G. R., Arcila, M. E., Sima, C. S., Riely, G. J., Chmielecki, J., Kris, M. G., ... Miller, V. A. (2011). Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clinical cancer research*, *17*(6), 1616–1622.

27. Jensen, S. G., Epistolio, S., Madsen, C. L., Kyneb, M. H., Riva, A., Paganotti, A., ... Frattini, M. (2021). A new sensitive and fast assay for the detection of EGFR mutations in liquid biopsies. *PloS one*, *16*(6), e0253687.

28. John, T., Akamatsu, H., Delmonte, A., Su, W. C., Lee, J. S., Chang, G. C., ... Wu, Y. L. (2018). EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, *126*, 133–138.

29. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., ... Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. New England journal of medicine, 378(2), 113–125. [Article and supplementary appendix].

30. Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... Reck, M. (2023). Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 34(4), 339–357.

The role of T790M mutation in first- and second-line therapy of patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer

S.A. Storozhenko[1], Ya.V. Shparyk[2]

[1]Odrex Medical House, Odesa

[2]Lviv State Regional oncology treatment and diagnostic Center, Lviv

Rare mutations of the EGFR (epidermal growth factor receptor) gene, in particular insertions in the 20 exon, account for approximately 10% of all oncogenic EGFR mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) — adenocarcinoma. The T790M mutation, which is better known as the EGFR I–II generation TKI resistance mutation, is also an insertion in the 20 exon and sometimes (about 2–4% of cases) can be detected *de novo* as a double mutation. However, it was shown that when ultra-sensitive methods have been used for genetic diagnosis, the prevalence of double mutations — T790M + Del19ex or L858R reaches 79%, which is a negative prognostic factor for patients with NSCLC. Therefore, the question arises today, what the role is of the T790M mutation in the I and II lines of therapy for EGFR-positive NSCLC and how the presence of double mutations affects the choice of treatment for patients with lung cancer. At the same time, it is known that insertions of exon 20 and T790M in particular are not sensitive to EGFR TKIs of early generations. However, III generation TKIs, in particular, osimertinib, show activity against tumors with these mutations and therefore may be a reasonable choice for the treatment of patients with NSCLC and these mutations.

Key words: NSCLC; EGFR T790M; TKI EGFR; insertion mutations of exon 20; osimertinib.

НДРЛ – недрібноклітинний рак легені; EGFR – рецептор епідермального фактора росту; TKI – інгібітор тирозинкінази; ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризику.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб), затверджена Наказом МОЗ № 1982 від 03.11.2022 р. Реєстраційні посвідчення № UA/16232/01/01 та № UA/16232/01/02, термін дії РП з 22.04.2022 до 22.04.2027 р. 2. Wu Y. L., Tsuboi M., He J. et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 2020; 383(18): 1711-1723.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб). **Склад:** діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ: L01E B04. **Фармакологічні властивості.** Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Препарат є необоротним інгібітором рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), що містять сенсибілізуючі мутації (EGFRm) та мутацію ІТК-резистентності T790M. **Показання.** Тагрісо як монотерапію застосовують у дорослих пацієнтів: як терапію першої лінії місцево-поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR); для лікування місцево-поширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагрісо звіробій. Тагрісо не слід застосовувати під час вагітності. Годування грудьми слід припинити під час лікування препаратом Тагрісо. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1-го або 2-го ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (47 %) та висип (45 %). Побічні реакції 3-го та 4-го ступенів тяжкості в обох дослідженнях становили 10 % та 0,1 % відповідно. У пацієнтів, які приймали препарат Тагрісо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР мало місце у 3,4 % пацієнтів. Випадки відміни препарату внаслідок побічної реакції становили 4,8 %. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,6 % серед пацієнтів азійського походження (але не японців) та 2,5 % серед пацієнтів неазійського походження); подовження інтервалу QTc (в 0,8 % пацієнтів було виявлено інтервал QTc, довший 500 мс, а в 3,1 % пацієнтів відзначалося збільшення порівняно з вихідним значенням інтервалу QTc більше як на 60 мс. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності. Препарат Тагрісо потрібно приймати в один і той же час дня, незалежно від прийому їжі. Залежно від індивідуальної безпеки та переносимості може виникнути потреба у перериванні прийому та/або зменшенні дози препарату Тагрісо. Детальні настанови з корекції дози препарату наведено у повній інструкції для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Потужні індуктори CYP 3A4 можуть спричинити зниження впливу осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АстраЗенека АБ/AstraZeneca AB. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція/Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden. **Дата останнього перегляду.** 22.04.2022. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. ***Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 (044) 391-52-82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам цю інформацію за посиланням: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.***

Наведено текст із інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагрісо (Tagrisso®), затвердженої Наказом МОЗ № 1982 від 03.11.2022 р.
Реєстраційні посвідчення № UA/16232/01/01 та № UA/16232/01/02, термін дії РП з 22.04.2022 до 22.04.2027 р.
Тагрісо – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.
© AstraZeneca 2017–2023
За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»:
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391-52-82, факс: 391-52-81

AstraZeneca

UA-4121 Approved Feb 2023

Рак підшлункової залози: інновації заради життя

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30142

Лікування пацієнтів з раком підшлункової залози є однією з ключових невирішених проблем онкології. Наразі, на жаль, це захворювання пізно діагностують, і прогноз його перебігу та перспективи терапії залишаються вкрай невтішними. Так, показники однорічної виживаності не перевищують 40%, а подекуди — 25%. Впровадження підходів, що забезпечують ранню діагностику раку підшлункової залози, разом з вчасним оперативним втручанням та адекватно підібраною системною терапією допомагають збільшити тривалість життя у пацієнтів із цією локалізацією. Водночас розвиток метастатичного процесу свідчить про несприятливий прогноз, тому наразі пошук нових терапевтичних опцій для лікування пацієнтів з раком підшлункової залози є актуальним завданням сучасної онкології. Саме цьому питанню було присвячено вебінар «Рак підшлункової залози: інновації заради життя».

Ключові слова: *метастатичний рак підшлункової залози; перша лінія терапії; мутації BRCA1 та BRCA2; PARP-інгібітори; олапариб.*

Ярослав Васильович Шпарик, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, представив до уваги учасників вебінару доповідь на тему: «Рак підшлункової залози: яка сучасна тактика лікування?».

У 2020 р. було діагностовано майже 0,5 млн нових випадків раку підшлункової залози (РПЗ) у всьому світі. Ця онкопатологія займає 13-ту позицію за кількістю вперше виявлених випадків на рік та 7-му — за рівнем смертності станом на 2020 р. РПЗ пов'язаний з найнижчим рівнем виживаності порівняно з іншими солідними пухлинами. Очікується, що протягом цього десятиліття поширеність вказаної онкопатології буде зростати. Так, імовірно РПЗ стане другою провідною причиною смертності внаслідок раку в США (після раку легені). Ще однією важливою проблемою, пов'язаною із цією онкопатологією, є те, що переважна більшість пацієнтів (близько 80%) є неоперабельними на момент встановлення діагнозу.

Хворі на РПЗ мають несприятливий прогноз з низькою 1-річною виживаністю на рівні 25–37%, у той час як 5-річна виживаність варіює в межах 7–11%, а 10-річна — не перевищує 5%.

В Україні більшість випадків РПЗ виявляють на пізніх стадіях, 70% пацієнтів помирають протягом року, лікуються менш ніж 30%.

Ярослав Васильович зробив огляд розвитку терапії хворих на РПЗ за останні десятиліття. Так, у якості першої лінії терапії став широко застосовуватися гемцитабін, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами.

У 2011 р. було проведено дослідження, яке продемонструвало переваги схеми FOLFIRINOX (лейковорин, фторурацил, іринотекан, оксаліплатин) порівняно з монотерапією гемцитабіном. Було доведено, що використання вказаної схеми дозволяло значно підвищити показники медіани загальної виживаності — до 11,1 міс — порівняно з 6,8 міс у разі застосування гемцитабіну. Аналогічно збільшувалася і виживаність без прогресування (ВБП), яка у разі використання схеми FOLFIRINOX становила 6,4 міс порівняно з 3,3 міс при застосуванні гемцитабіну. Обидві схеми лікування мали виражений профіль гематологічних побічних явищ. Кількість нейтропеній у групі хворих, які отримували FOLFIRINOX, була більш ніж вдвічі вищою порівняно з монотерапією гемцитабіном.

Профіль побічних явищ, асоційованих із застосуванням схеми FOLFIRINOX, призвів до пошуку альтернативних режимів і модифікацій її використання. Так, у ході дослідження PANOPTIMOX (PRODIGE 35) порівнювали ефективність та профіль переносимості 12 циклів терапії за схемою FOLFIRINOX; 8 циклів у режимі FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину та поверненням до FOLFIRINOX після прогресування захворювання, а також FOLFIRI (лейковорин, фторурацил, іринотекан) протягом 2 міс з наступним призначенням гемцитабіну також на 2 міс. Згідно з отриманими результатами ефективність 12 циклів FOLFIRINOX; 8 циклів FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину була приблизно однаковою, режим FOLFIRI з призначенням пізніше гемцитабіну продемонстрував нижчу ефективність. Через 6 міс спостереження ВБП у пацієнтів, яким було призначено 12 циклів FOLFIRINOX, становила 47,1% порівняно з ВБП 44,0% у групі, що отримала 8 циклів FOLFIRINOX з наступним застосуванням фторурацилу та лейковорину, та 34,1% — в групі, яка отримувала FOLFIRI з призначенням пізніше гемцитабіну.

В іншому мультицентровому дослідженні MPACT, що проводилося також і у 12 центрах в Україні, вивчали ефективність комбінації гемцитабіну та наб-паклітакселу при метастатичному РПЗ порівняно з монотерапією гемцитабіном. Згадана комбінація виявилася ефективнішою за монотерапію — медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 8,7 та 6,6 міс відповідно, а медіана ВБП — 5,5 та 3,7 міс відповідно.

Підсумовуючи сказане, слід зазначити, що ефективність основних режимів терапії FOLFIRINOX та гемцитабін+наб-паклітаксел у першій лінії терапії хворих на метастатичний РПЗ становить щодо медіани ЗВ — 11,1 та 8,7 міс відповідно, а щодо медіани ВБП — 6,4 та 5,5 міс відповідно.

Рішення про вибір одного з режимів хіміотерапії першої лінії при задавненому РПЗ може ґрунтуватися на загальному стані, віці пацієнта, наявності коморбідних захворювань (наприклад сенсорна нейропатія), ризику ускладнень ендобіліарного стента, оцінці зручності/доступності, бажанні пацієнта, вартості та, можливо, результатах дослідження прогностичних маркерів. Так, особам віком від 75 років і оцінкою за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–2 рекомендується терапія наб-паклітакселом+гемцитабіном/гемцитабіном, а пацієнтам з балами за ECOG більше 2 — симптоматичне лікування. Для хворих віком 75 років та менше і оцінкою за шкалою ECOG більше 2 — також симптоматична терапія, для пацієнтів, що отримали за ECOG 2 бали, — наб-паклітаксел+гемцитабін/гемцитабін, для осіб з 0–1 балами рекомендоване лікування за схемою FOLFIRINOX та наб-паклітакселом+гемцитабіном.

Втім поряд із цим існує значна незадоволена потреба в продовженні контролю за захворюванням як складової частини першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним РПЗ.

Після першої лінії терапії при метастатичному РПЗ приблизно 50% хворих є прийнятними кандидатами для лікування після прогресування. Варто підкреслити, що ще донедавна не було стандартів лікування пацієнтів, у яких зафіксовано прогресування захворювання після першої лінії терапії. Схеми типу FOLFOX були де-факто варіантом вибору після гемцитабіну, але з неоднозначними результатами.

У контексті відносно нових розробок у сфері лікування пацієнтів з РПЗ Ярослав Васильович також відмітив пегільований ліпосомальний іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом

для терапії другої лінії хворих на метастатичний РПЗ, у яких відмічено прогресування після лікування на основі гемцитабіну. Ліпосомальну форму було спеціально розроблено для покращення доставки іринотекану та зниження його токсичності.

Відповідно до результатів дослідження NAPOLI-1 медіана ЗВ для ліпосомального іринотекану в комбінації з 5-фторурацилом+лейковорином становила 6,2 міс порівняно з 4,2 міс для 5-фторурацилу+лейковорину, а медіана ЗВ при монотерапії ліпосомальним іринотеканом — 4,9 міс порівняно з 4,2 міс при застосуванні 5-фторурацилу+лейковорину.

Під час аналізу підгрупи пацієнтів дослідження NAPOLI-1, які прожили більше 1 року, було виділено такі можливі позитивні прогностичні фактори: вік до 65 років, бал за шкалою Карновського (Karnofsky Perfomance Status — KPS) ⩾90, відношення нейтрофіли/лімфоцити ⩽5, СА 19–9 ⩽59 (вище верхньої межі норми) та відсутність метастазів у печінці.

Таким чином, послідовність терапії при поширеному РПЗ може бути наступною: у разі застосування в якості першої лінії терапії наб-паклітакселу+гемцитабіну в якості другої лінії призначають ліпосомальний іринотекан та 5-фторурацил+лейковорин, а при застосуванні в якості першої лінії лікування за схемою FOLFIRINOX у другій лінії використовують гемцитабін з/без наб-паклітакселом. Крім того, дані досліджень свідчать, що послідовність терапії препаратами платини не впливає на результати лікування, якщо проводиться більш як 1 лінія терапії.

Доповідач торкнувся питання необхідності визначення відповідних мішеней у хворих на метастатичний РПЗ, що дає змогу використовувати препарати таргетної терапії. Зокрема, найчастіше при цій патології відмічають мутації в генах, що відповідають за репарацію ДНК — генах гомологічної репарації (homologous recombination repair — HRR). До HRR-мутацій належать мутації в генах *BRCA1, BRCA2, PALB2* та ін.

Для детальнішого висвітлення ролі мутацій генів *BRCA1* та *BRCA2* та їх діагностики у пацієнтів з РПЗ Ярослав Васильович передав слово *Дмитру Олександровичу Шапочці*, генетику лабораторії LifeCode, генетику клініки «Феофанія», який представив доповідь, присвячену практичним аспектам молекулярно-генетичної діагностики.

Дослідження за допомогою методів молекулярного профілювання показали, що в пухлинах підшлункової залози виявляють високоактивні мутації, зокрема в генах репарації ДНК. Загалом було виявлено 15% таких мутацій, найчастіше в генах *ARID1A, ATM* та *BRCA 2*. Мутації в генах *BRCA1/2* підвищують прижиттєвий ризик розвитку РПЗ. Зокрема, наявність альтерацій у гені *BRCA1* підвищує ризик розвитку РПЗ на 1–3%, а в *BRCA2* — на 2–7% протягом життя.

У носіїв гермінальних мутацій *BRCA2* відмічається підвищення вірогідності розвитку аденокарциноми РПЗ у 3,2–10 разів протягом життя, а у носіїв гермінальних мутацій *BRCA1* — у 2,3 раза. У пацієнтів з мутацією *BRCA* також зафіксовано підвищений ризик виникнення інших видів раку, у тому числі грудної залози, яєчника і передміхурової залози. За підрахунками, у 6–7% усіх хворих на РПЗ відмічають гермінальні мутації генів *BRCA2*. Поширеність спадкових мутацій у генах *BRCA* у загальній популяції хворих на РПЗ становить приблизно 1 випадок з мутацією до 15 випадків без неї.

BRCA1 і BRCA2 — це білки, що беруть участь у репарації ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. У пацієнтів з гермінальними мутаціями в генах BRCA порушується шлях HRR, змушуючи клітини покладатися на інші, менш надійні механізми репарації ДНК. Виділяють два основні шляхи відновлення дволанцюгових розривів ДНК — негомологічне з'єднання кінців (non-homologous end joining — NHEJ) та гомологічну рекомбінаційну репарацію (HRR). Відмінність між цими механізмами полягає в тому, що NHEJ — відносно простий механізм, який може призводити до помилок, у тому числі прямого зшивання кінців пошкодженої спіралі ДНК, а HRR — консервативний процес, який є основним методом відновлення оригінальної послідовності ДНК. Дефекти білків BRCA1/2 можуть призводити до неможливості відновлення дволанцюгових розривів за допомогою HRR-шляху, що, у свою чергу, призводить до накопичення помилок у структурі ДНК за рахунок використання механізму NHEJ та, як наслідок, до геномної нестабільності та канцерогенезу.

Механізм дії PARP-інгібітора олапарибу використовує наявну вразливість пухлинних клітин з мутаціями в генах *BRCA*. Такі клітини не можуть відновлювати оригінальну структуру ДНК у місці дволанцюгових розривів. Олапариб, блокуючи ферменти PARP, призводить до накопичення одноланцюгових розривів ДНК. Ті, у свою чергу, перетворюються на дволанцюгові розриви, які відновлюються за допомогою схильного до помилок механізму негомологічного з'єднання кінців. Зрештою накопичені помилки у структурі ДНК призводять до загибелі пухлинної клітини.

Існує два види мутацій гена *BRCA*. Мутації можуть бути гермінальними або соматичними залежно від їх походження. Перші — успадковуються від батьків, і тоді наявні в кожній клітині організму, другі — виникають у клітинах пухлини під впливом зовнішніх та внутрішніх чинників.

У пацієнтів з РПЗ клінічне значення мають спадкові (гермінальні) мутації в генах *BRCA1/2*, що обумовлюють чутливість до платиновмісної хіміотерапії та PARP-інгібіторів (олапарибу).

Дані свідчать, що в разі гермінальної *BRCA*-мутації РПЗ частіше розвивається в молодших пацієнтів. Цей висновок узгоджується з нещодавніми результатами, які показують вищу поширеність гермінальних мутацій у генах репарації ДНК (включно з *BRCA1* та *BRCA2*) в осіб з вказаною онкопатологією віком до 60 років у порівнянні з пацієнтами віком від 60 років. Крім того, результати досліджень продемонстрували, що пухлини у хворих на РПЗ з гермінальними мутаціями *BRCA* мають агресивніший фенотип.

Також надходила обмежена інформація щодо вищої ефективності платиновмісної терапії у пацієнтів з РПЗ та мутаціями *BRCA* порівняно з хворими на цю онкопатологію з генами *BRCA* дикого типу.

Матеріалом для виявлення спадкових (гермінальних) мутацій у генах *BRCA1/2* може бути кров або слина. Тестування на наявність таких мутацій згідно з міжнародними настановами рекомендовано всім пацієнтам з РПЗ незалежно від віку, сімейного анамнезу та факторів ризику. Метод секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing — NGS) на сьогодні забезпечує високу аналітичну чутливість щодо виявлення мутацій у генах *BRCA1/2*. У свою чергу, використання мультигенних панелей дає змогу підвищити шанси пацієнта на отримання таргетної терапії та/або включення до клінічного дослідження, а також може стати підґрунтям для проведення тестування та скринінгу у кровних родичів.

Повертаючись до теми вибору схем терапії при метастатичній аденокарциномі підшлункової залози, Ярослав Васильович відмітив, що у пацієнтів з РПЗ та мутаціями *BRCA* було продемонстровано вищу ефективність лікування на основі препаратів платини, що пов'язано з механізмом дії цих лікарських засобів. Доказові дані свідчать про те, що мутації *BRCA* є предиктором кращих результатів терапії на основі препаратів платини. Так, медіана ЗВ у разі лікування цими лікарськими засобами в разі РПЗ з гермінальними мутаціями в генах *BRCA* становила 1,8 року порівняно з 0,75 року у пацієнтів, що не отримували препарати платини. Варто також відмітити, що інші схеми на основі таких лікарських засобів, наприклад цисплатин+гемцитабін, можуть бути альтернативою для хворих, які не переносять схему FOLFIRINOX, що може дозволити ширшій групі пацієнтів отримати доступ до терапії на основі препаратів платини.

Дані з реальної клінічної практики також підтверджують чутливість пацієнтів з метастатичною протоковою аденокар-

циномою підшлункової залози та *BRCA/PALB2*-мутаціями до терапії на основі препаратів платини. Зокрема, було показано, що особи з мутаціями *BRCA/PALB2*, які отримували такі лікарські засоби, мали вищу частоту об'єктивної відповіді порівняно з контрольною групою, яка теж отримувала препарати платини, проте у її учасників не виявляли мутацій (58% порівняно з 21% відповідно). Аналогічно радіологічно підтверджена ВБП становила 10,1 та 6,9 міс відповідно і була більшою для пацієнтів з мутаціями *BRCA/PALB2*, що отримували вказані лікарські засоби.

Препарати платини діють, утворюючи зшивки в ДНК і ускладнюючи таким чином розплітання та подвоєння ланцюгів ДНК, що призводить до формування одно- та дволанцюгових розривів ДНК, блокування клітинного циклу та загибелі клітини. У цьому контексті увагу привертає олапариб — потужний інгібітор полі-(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), що блокує ефективну репарацію одноланцюгових розривів ДНК і призводить до руйнування пухлини.

Таким чином, платиновмісні препарати та PARP-інгібітори визначають взаємну ефективність, а головною метою їх застосування є незворотні порушення структури ДНК та подальша загибель клітин.

Ярослав Васильович представив результати дослідження POLO — першого випробування III фази, у якому оцінювали інгібітор PARP у пацієнтів з РПЗ з гермінальними мутаціями генів *BRCA*. Це подвійне сліпе дослідження за участю хворих, у яких не відзначалося прогресування під час терапії першої лінії на основі препаратів платини. Критеріями включення до випробування були: метастатичний РПЗ, гермінальні мутації *BRCA*, оцінка за шкалою ECOG 0–1, ⩾16 тиж хіміотерапії першої лініі на основі препаратів платини при метастатичній протоковій аденокарциномі підшлункової залози без ознак прогресування захворювання і без обмежень щодо тривалості хіміотерапії та відсутність стійких токсичних ефектів ⩾2-го ступеня згідно із Загальними термінологічними критеріями побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) за поточного лікування, за винятком алопеції та периферичної нейропатії 3-го ступеня відповідно до CTCAE. Рандомізація проводилася у співвідношенні 3:2 (N=154): одна група отримувала олапариб у дозі 300 мг по 2 рази на добу, а друга — плацебо. У якості первинної кінцевої точки було обрано ВБП за результатами незалежної централізованої оцінки в засліпленому режимі. Вихідні характеристики пацієнтів були загалом добре збалансованими між групами дослідження. У близько $^{2}/_{3}$ учасників відмічали мутації в гені *BRCA2,* а також вони отримували хіміотерапію першої лінії в діапазоні від 16 тиж до 6 міс. Метастазування найчастіше відбувалося в печінку, на другому місці були легеня та очеревина. Варто відмітити також, що більшість пацієнтів не мали біліарного стента. Варіанти схеми FOLFIRINOX були найпоширенішою терапією першої лінії; водночас приблизно третина пацієнтів отримувала лікування понад 6 міс. Тривалість хіміотерапії першої лінії була порівнянною для повної схеми та платинового компонента. У групі олапарибу медіана тривалості повної схеми хіміотерапії першої лінії становила 4,6 міс, а тривалість застосування платинового компонента — 4,5 міс.

Відповідно до отриманих результатів дослідження POLO, олапариб значуще покращував ВБП (за засліпленою незалежною оцінкою експертів (blinded independent central review — BICR), знижуючи ризик прогресування чи смерті на 47% порівняно з плацебо. Медіана ВБП покращилася на 3,6 міс в разі лікування олапарибом у порівнянні з плацебо і становила 7,4 міс порівняно з 3,8 міс (ВР=0,53; 95% ДІ 0,35–0,82; p <0,004). Таким чином, медіана ВБП була майже вдвічі більшою в разі підтримуючої терапії олапарибом.

Було показано, що у більшої частини пацієнтів не відмічали прогресування захворювання після лікування олапарибом в порівнянні з плацебо в усі оцінювані моменти часу. За 6 міс після рандомізації на 30% більше хворих не мали прогресування в групі підтримуючої терапії олапарибом порівняно з групою плацебо.

Також було показано, що пацієнти можуть отримувати додаткову відповідь на терапію, приймаючи олапариб. Зокрема, 1 з 4 хворих досяг додаткової відповіді під час лікування олапарибом після препаратів платини. Медіана тривалості відповіді на терапію препаратом олапариб з моменту її розвитку становила понад 2 роки у хворих з вимірюваними проявами захворювання на початковому рівні.

Час до другого прогресування був номінально довшим у групі олапарибу в порівнянні з групою плацебо. На момент остаточної дати припинення збору даних медіана часу до другого прогресування становила 16,9 міс для олапарибу та 9,3 міс для плацебо, проте ця різниця не була статистично достовірною.

За 3 роки 21,5% пацієнтів, які отримували олапариб, не потребували подальшої протипухлинної терапії порівняно з лише 3,6% у групі плацебо. Крім того, більше хворих продовжували лікування олапарибом у порівнянні з плацебо. На момент остаточної дати припинення збору даних час до відміни досліджуваної терапії або смерті був значуще довшим у групі олапарибу — 7,5 міс — порівняно з 3,8 міс у групі плацебо (ВР=0,43; 95% ДІ 0,29–0,63; p <0,0001).

Через 3 роки майже вдвічі більше пацієнтів, які отримували олапариб, були живими в порівнянні з тими, хто приймав плацебо (33,9 проти 17,8%). Хоча остаточна ЗВ не продемонструвала статистично достовірної різниці між групами лікування, з погляду відношення ризиків (ВР) номінальна перевага була в групі олапарибу порівняно з плацебо (ВР 0,831; p=0,3487).

За 5 років майже вдвічі більше пацієнтів, які отримували олапариб, були живими в порівнянні з тими, хто приймав плацебо (19,2 проти 10,5%). Хоча додаткове пошукове подальше спостереження за ЗВ не продемонструвало статистично достовірної різниці між групами лікування, з погляду ВР номінальна перевага зберігалася для олапарибу порівняно з плацебо (ВР 0,79; p=0,2122).

Глобальна якість життя за 100-бальною Шкалою якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (Health-related quality of life — HRQoL), була високою на вихідному рівні й залишалася відносно стабільною з часом, зокрема в групі олапарибу цей показник становив 70,4 та 74,3 у групі плацебо.

Загалом олапариб добре переносився. Непередбачених побічних явищ не спостерігалося. Найбільш поширеними побічними ефектами будь-якого ступеня тяжкості в групі олапарибу були нудота, втомлюваність і анемія.

Таким чином, схема терапії дослідження POLO встановлює нову парадигму підходу до лікування пацієнтів з РПЗ, що ґрунтується на визначенні біомаркерів. Підтримуюча терапія олапарибом після застосування препаратів платини значуще покращує ВБП у пацієнтів з метастатичним РПЗ з гермінальною мутацією генів *BRCA* порівняно з плацебо. Так, медіана ВБП була майже вдвічі більшою в групі олапарибу (7,4 міс) в порівнянні з плацебо (3,8 міс). За 3 роки більшість пацієнтів, які отримували олапариб, були живими у порівнянні з хворими, які отримували плацебо. Так, ЗВ становила 33,9% та 17,8% відповідно. Висновки щодо профілю безпеки в цьому дослідженні узгоджуються з відомим профілем безпеки олапарибу. У ході дослідження глобальна якість життя, пов'язана зі здоров'ям, була подібною для пацієнтів, які отримували олапариб і плацебо.

Скрипник Ігор Миколайович, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Заслужений діяч науки і техніки України, президент української гастроентерологічної асоціації, розповів про важливість замісної ферментної терапії при РПЗ. Так, у близько 80–90% пацієнтів із цією патологією

відмічають зменшення маси тіла та порушення всмоктування, на момент встановлення діагнозу зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСНПЗ) наявна приблизно у 75% хворих із РПЗ, що прогресує. ЗСНПЗ частіше відмічається при цій онкопатології з ураженням головки підшлункової залози, але в $^1/_3$ пацієнтів з РПЗ, що прогресує, у тілі/хвості також виявляють ЗСНПЗ. Замісну ферментну терапію слід розглядати як частину стандарту лікування пацієнтів з РПЗ, що прогресує, оскільки вона може подовжити виживаність. Відповідно до рекомендацій Гастроентерологічної асоціації Іспанії (Asociacion Espanola de Gastroenterologia — AEG), замісну ферментну терапію (панкреатин у формі мінімікросфер з кишково-розчинним покриттям) слід використовувати при ЗСНПЗ після операції на підшлунковій залозі.

Ірина Андріївна Коваленко, онколог лікувально-діагностичного центру «Добробут», Київського міського онкологічного центру, м. Київ, представила до уваги учасників заходу клінічний випадок.

Пацієнт: чоловік, 50 років, без шкідливих звичок. Онкологічний анамнез включав рак молочної залози у матері та тітки по материнській лінії. Узимку 2019 р. у хворого спостерігався біль у спині, а взимку 2020 р. — жовтяниця. Пацієнт звернувся за медичною допомогою з метою встановлення діагнозу до хірурга загального профілю. Було здійснено ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію (КТ), стентування жовчних шляхів. Базові показники СА 19-9 та РЕА невідомі.

5 березня 2020 р. проведено панкреатодуоденектомію. Патогістологічний висновок підтвердив аденокарциному підшлункової залози G2. Було встановлено діагноз новоутворення підшлункової залози pT3pN1cM0, III стадія, а також супутній діагноз — кісти печінки.

У квітні–травні 2020 р. проводилася мототерапія гемцитабіном. Контрольна КТ у червні 2020 р. продемонструвала зменшення розмірів пухлинних вогнищ у печінці, групи 14а лімфатичних вузлів. Магнітно-резонансна томографія у червні 2020 р. підтвердила зменшення розмірів пухлинних вогнищ у печінці. У червні 2020 р. показник СА 19-9 становив 67,9 МО/мл, а РЕА — 7,34 нг/мл. Уточнений діагноз — pT3pN1cM1, стадія IV.

Відповідно, у липні 2020 р. було призначено лікування за модифікованою схемою FOLFIRINOX, 4 цикли, яке тривало до вересня 2020 р. У вересні 2020 р. було проведено КТ, яка підтвердила стабілізацію захворювання, та магнітно-резонансну томографію (МРТ), що показала зменшення розміру метастазів у S8 печінки. Показник СА 19-9 становив 14,8 МО/мл, а РЕА — 4,49 нг/мл.

З вересня 2020 р. до березня 2021 р. пацієнт отримав 8 циклів модифікованої терапії за схемою FOLFIRINOX. КТ, проведена у квітні 2021 р., продемонструвала зменшення розмірів інфільтрату групи 14а лімфатичних вузлів, а МРТ — стабілізацію перебігу захворювання. Результати лабораторних досліджень показників СА 19-9 — 9,5 МО/мл та РЕА — 5,88 нг/мл.

Було проведено генетичне дослідження та виявлено патогенну мутацію в гені *BRCA1*. Відповідно у квітні 2021 р. пацієнт розпочав прийом олапарибу (в капсулах). На КТ в липні 2021 р. було виявлено зменшення розмірів інфільтрату групи 14а лімфатичних вузлів (SMA), а МРТ продемонструвала повну радіологічну відповідь у S8 печінки. У вересні 2021 р. пацієнт перейшов на олапариб у таблетках. КТ та МРТ, проведені у грудні 2021 р., підтвердили стабільність захворювання. МРТ у травні 2022 р. показала зменшення розмірів метастазів у печінці, інфільтрат групи 14а лімфатичних вузлів не візуалізувався. У травні 2022 р. показник СА 19-9 становив 3,5 МО/мл, РЕА — 5,87 нг/мл.

Побічними явищами під час терапії олапарибом були анемія 1–2-го ступеня та периферична сенсорна нейропатія 2-го ступеня.

Наразі пацієнт активний та спроможний жити звичним життям. Він продовжує отримувати підтримуючу терапію олапарибом та виконує КТ органів грудної клітини, МРТ органів черевної порожнини, контроль маркерів СА 19-9 та РЕА один раз на 2–3 міс.

Таким чином, застосування олапарибу в якості підтримуючої монотерапії у пацієнтів з гермінальними мутаціями генів *BRCA1/2*, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тиж лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії терапії, відкриває нові можливості для лікування таких хворих та дозволяє статистично значуще подовжити ВБП та номінально підвищити показники 3- та 5-річної загальної виживаності поряд з прийнятними переносимістю та профілем безпеки.

Pancreatic Cancer: Innovations For Life

Treatment of pancreatic cancer is one of the key unsolved problems in oncology. Currently, unfortunately, this disease is diagnosed late, and the prognosis of its course and prospects for treatment remain extremely disappointing. One-year survival rates do not exceed 40%, and in some places — 25%. The implementation of approaches that provide early diagnosis of pancreatic cancer, together with conducted on time surgical intervention and adequately selected systemic therapy, help to increase survival of patients with this disease. At the same time, the development of the metastatic process indicates an unfavorable prognosis, therefore, currently, the search for new therapeutic options for the treatment of patients with pancreatic cancer is an actual problem of modern oncology.The webinar «Pancreatic Cancer: Innovation for Life» was dedicated to this question.

Key words: metastatic pancreatic cancer; first-line maintenance therapy; BRCA1 and BRCA 2 mutations; PARP inhibitors; olaparib.

Результати оцінки загальної виживаності, отримані з реальної клінічної практики застосування комбінації палбоциклібу з інгібіторами ароматази в якості першої лінії лікування HR+/HER2– метастатичного раку грудної залози

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30186

На сьогодні кількість даних щодо реальної ефективності застосування палбоциклібу у комбінації з інгібіторами ароматази (ІА) порівняно з монотерапією ІА як першої лінії лікування метастатичного раку грудної залози (мРГЗ) з експресією естрогенових рецепторів (HR+) та без експресії рецепторів до людського епідермального фактора росту 2-го типу (HER2–) є недостатньою. Для проведення цього ретроспективного аналізу використовували відомості з аналітичної бази даних Flatiron Health Analytic Database. Загалом у дослідження включили 2888 пацієнтів (жінок у період постменопаузи та чоловіків) з HR+/HER2–мРГЗ, які у період з 3 лютого 2015 до 31 березня 2020 р. розпочали лікування палбоциклібом у комбінації з ІА або монотерапію ІА в якості першої лінії лікування мРГЗ, а період спостереження становив ≥6 міс. Після корекції за методом зважування стабілізованої зворотної ймовірності лікування (stabilized inverse probability treatment weighting — sIPTW), медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 49,1 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 45,2–57,7) у групі палбоциклібу і 43,2 міс (95% ДІ 37,6–48,0) у групі АІ (відносний ризик (ВР) 0,76 [0,65–0,87]; *p <0,0001*), а медіана реальної виживаності без прогресування (рВБП) — 19,3 міс (95% ДІ 17,5–20,7) та 13,9 міс (95% ДІ 12,5–15,2) відповідно (ВР 0,70 [0,62–0,78]; *p <0,0001).*

Ключові слова: *інгібітори CDK4/6; палбоцикліб; перша лінія лікування; метастатичний рак грудної залози; загальна виживаність.*

ВСТУП

На рак грудної залози (РГЗ) припадає майже третина всіх випадків онкологічної патології серед жінок [1]. Очікується, що приблизна кількість нових випадків РГЗ, діагностованих у Сполучених Штатах Америки (США) у 2022 р., сягатиме близько 290 560: 287 850 випадків РГЗ у жінок і 2710 у чоловіків, а приблизна кількість випадків смерті внаслідок цього захворювання — 43 250 і 530 відповідно. Близько 6% випадків РГЗ є вперше виявленим метастатичним РГЗ, за якого 5-річна загальна виживаність (ЗВ) становить лише 29,0% [2].

Найчастіше, а саме у 68% випадків, відмічається HR+/HER2-РГЗ. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), у першій лінії терапії пацієнтів з HR+/HER2-метастатичним РГЗ (мРГЗ) (як жінок у прета постменопаузальний період, так і чоловіків) рекомендовано застосовувати інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) 4 та 6 у комбінації з ендокринною терапією [3].

Палбоцикліб — інгібітор CDK4/6, схвалений у лютому 2015 р. як препарат першої лінії лікування HR+/HER2-метастатичного РГЗ у комбінації з інгібіторами ароматази (ІА), а у лютому 2016 р. у комбінації з фулвестрантом схвалений для лікування пацієнтів, у яких розвинулося прогресування захворювання при попередній ендокринній терапії [4–6].

Усе частіше для оцінки ефективності препаратів у реальній клінічній практиці використовуються отримані у ній дані. Важливо, що такий підхід дозволяє включати пацієнтів, які з тих чи інших причин були недостатньо представлені у клінічних дослідженнях [8–10].

Згідно з результатами нещодавно опублікованого систематичного огляду ефективність і профіль безпеки палбоциклібу, оцінені в дослідженнях, проведених у реальних умовах, узгоджуються з такими у клінічних дослідженнях [11]. Проте такі дослідження обмежені відсутністю контрольної групи, невеликими розмірами вибірок, короткою тривалістю періоду подальшого спостереження та/або відмінностями у визначеннях кінцевих точок [12–15].

Порівняльний ретроспективний аналіз відомостей, отриманих з бази даних Flatiron, продемонстрував перевагу комбінованого лікування палбоциклібом і летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом щодо подовження реальної виживаності без прогресування (рВБП) та ЗВ [16], в тому числі серед пацієнтів із принаймні однією оцінюваною відповіддю на лікування [17].

Враховуючи невеликий розмір вибірки, коротку тривалість періоду подальшого спостереження та порівняння лише з монотерапією летрозолом, актуальною є подальша оцінка ефективності застосування комбінації палбоциклібу з ІА в умовах реальної клінічної практики із включенням пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі, та з тривалішим періодом спостереженням.

У цьому аналізі даних реальної клінічної практики (Palbociclib REAl-world first-LIne comparaTive effectiveness studY eXtended — P-REALITY X) оцінювали результати, отримані з аналітичної бази даних Flatiron, щодо рВБП та ЗВ пацієнтів з HR+/HER2-мРГЗ (жінок у постменопаузальний період та чоловіків), які розпочали лікування палбоциклібом у комбінації з ІА або лише ІА. На момент оцінки даних період спостереження становив 68 міс.

МЕТОДИ

Дизайн дослідження та джерела даних

P-REALITY X — ретроспективний аналіз деідентифікованих даних з лонгітудинальної аналітичної бази даних Flatiron, яка містить структуровані та неструктуровані електронні медичні карти з понад 280 онкологічних клінік США та відображає інформацію про понад 3 млн пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримували протипухлинне лікування.

Пацієнти

Критерії включення: жінки віком ⩾18 років з HR+/HER2-метастатичним РГЗ, діагностованим перед або до 60 днів після дати підтвердження метастазування; перше призначення (індексна дата) комбінації палбоциклібу з ІА або лише ІА як першої лінії терапії метастатичного РГЗ, починаючи з 3 лютого 2015 та до 31 березня 2020 р; тривалість періоду подальшого спостереження — 6–68 міс з індексної дати до дати припинення внесення даних дослідження (30 вересня 2020 р.).

Критерії виключення: попередня терапія інгібіторами CDK4/6, тамоксифеном, ралоксифеном, тореміфеном, фулвестрантом або призначення хіміотерапії при метастазах РГЗ; перші клінічні прояви через >90 днів після дати діагностики метастатичного РГЗ; відсутність відповідних неструктурованих електронних медичних карт у базі даних Flatiron.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була ЗВ, що визначалася як кількість місяців, що минули від початку лікування палбоциклібом у комбінації з ІА або лише ІА (3 лютого 2015 р.), до настання смерті пацієнтів. Вторинною кінцевою точкою була рВБП, що визначалася як час (у місяцях) від початку лікування комбінацією палбоциклібу та ІА або лише ІА до настання смерті з будь-якої причини чи прогресування захворювання [16].

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти

Загалом у дослідження включено 2888 пацієнтів (жінок у постменопаузальний період та чоловіків) з HR+/HER2- мРГЗ з бази даних Flatiron, які у період з 3 лютого 2015 до 31 березня 2020 р. розпочали лікування палбоциклібом у комбінації з ІА (n=1324) або монотерапію ІА (n=1564) в якості першої лінії лікування мРГЗ. 10 осіб чоловічої статі включено в групу палбоциклібу та ще 19 — у групу монотерапії ІА. Більшість пацієнтів (>90%) отримували лікування в рамках реальної клінічної практики, а не в умовах контрольованого дослідження, тому частка пацієнтів з різними формами медичного страхування в досліджуваних групах була зіставною. Для більшої кількості пацієнтів групи комбінованого лікування характерними були показник 0 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), *de novo* мРГЗ, нижчий індекс коморбідності та більша кількість ділянок метастазування порівняно з групою монотерапії ІА. Загалом після зважування стабілізованої зворотної ймовірності лікування (stabilized inverse probability treatment weighting — sIPTW) та аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю (propensity score matching — PSM) характеристики пацієнтів були збалансованими. Після корекції за sIPTW середній вік становив 70 років в обох групах лікування. Більшість пацієнтів (~68%) в кожній групі лікування були представниками європеоїдної раси, і близько 30% пацієнтів мали метастази у внутрішніх органах. Після корекції за sIPTW середня тривалість спостереження становила 23,9 міс (інтерквартильний діапазон 12,8–38,0) у групі палбоциклібу плюс АІ та 24,5 міс (12,0–42,9) у групі монотерапії АІ.

Загальна виживаність

При нескоригованому аналізі даних повної когорти (n=2888) медіана ЗВ виявилася значно довшою у пацієнтів групи комбінованого лікування порівняно з групою монотерапії АІ (53,4 міс [95% довірчий інтервал (ДІ) – 48,7–58,6 проти 40,4 міс (36,3–44,9)]; відношення ризиків (ВР) 0,67 [0,60–0,76]; p<0,0001, рис. 1a).

Після корекції за sIPTW показники ЗВ через 24; 36 і 48 міс становили 76,6% проти 65,6%, 62,9% проти 54,4% і 52,4% проти 46,8% для групи комбінованого лікування та групи монотерапії ІА відповідно. Медіана ЗВ становила 49,1 міс (95% ДІ 45,2–57,7) у групі палбоциклібу (n=1572) і 43,2 міс (37,6–48,0) у групі АІ (n=1137; ВР 0,76 [0,65–0,87]; p<0,0001; рис. 1b).

При проведенні аналізу чутливості з використанням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю медіана ЗВ становила 57,8 міс (95% ДІ 47,2 – не досягнуто) у групі палбоциклібу (n=939) і 43,5 міс (37,6–48,9) у групі ІА (n=939; ВР 0,72 [0,62–0,83]; p<0,0001; рис. 1c).

Після корекції sIPTW постійна перевага ЗВ із застосуванням комбінованого лікування порівняно із монотерапією ІА виявлена в більшості підгруп незалежно від расової приналежності та у пацієнтів із наявністю метастазів у внутрішніх органах та без них або з метастатичним ураженням лише кісток. Подібні результати виявлені при проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю.

Реальна ВБП

При нескоригованому аналізі даних повної когорти медіана рВБП виявилася достовірно довшою у пацієнтів групи комбінованого лікування палбоциклібом і ІА порівняно з групою, у якій застосовували лише ІА (19,8 міс [95% ДІ 17,9–21,7] проти 13,9 міс [12,7–15,2], ВР 0,68 [0,62–0,76], p<0,0001; рис. 2a).

Після корекції за sIPTW медіана рВБП становила 19,3 міс (95% ДІ 17,5–20,7) та 13,9 міс (12,5–15,2) відповідно (ВР 0,70 [0,62–0,78]; p<0,0001; рис. 2b).

Після проведення аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю медіана рВБП становила 19,8 міс (95% ДІ 17,3–21,9) у групі комбінованого лікування та 14,9 міс (12,9–16,9) у групі монотерапії ІА (ВР 0,72 [0,63–0,82]; p<0,0001; рис. 2c).

При проведенні підгрупових аналізів рВБП перевага комбінованого лікування палбоциклібом та ІА порівняно з монотерапією ІА загалом відмічена в усіх оцінених підгрупах. Як і при оцінюванні результатів ЗВ, виявлена аналогічна перевага щодо впливу на рВБП комбінованого лікування палбоциклібом і ІА над монотерапією ІА незалежно від расової приналежності та наявності метастазів у внутрішніх органах або метастатичного ураження лише кісток. Подібні результати зафіксовані при проведенні аналізу чутливості з використанням методу відбору подібного за ймовірністю.

Подальше лікування

Протягом періоду спостереження 48,9% пацієнтів у групі комбінованого лікування палбоциклібом та ІА та 65,1% у групі монотерапії АІ отримували подальше лікування. З них 43,1 і 50,5% пацієнтів у групах комбінованого лікування та монотерапії ІА відповідно отримували інгібітор CDK4/6 як другу лінію лікування, а 21,1 і 15,1% відповідно — хіміотерапію.

Обговорення

Дослідження, проведені в реальних умовах, є важливими для оцінювання ефективності лікарських засобів, адже у реальній клінічній практиці популяція пацієнтів з онкологічними захворюваннями є гетерогенною, і такі пацієнти не завжди відповідають критеріям включення у клінічні дослідження.

У цьому ретроспективному порівняльному аналізі з використанням аналітичної бази даних Flatiron продемонстровано перевагу застосування в першій лінії терапії HR+/HER2-мРГЗ комбінації палбоциклібу з ІА порівняно з монотерапією ІА щодо подовження рВБП та ЗВ як у жінок у постменопаузальний період, так і у пацієнтів-чоловіків. Варто зауважити, що подовження рВБП та ЗВ відмічено як у всій когорті хворих, так і в окремих досліджуваних підгрупах, зокрема у пацієнтів із *de novo* мРГЗ, у хворих з та без наявності метастазів у внутрішніх органах, осіб із метастатичним ураженням лише кісток, а також у підгрупах пацієнтів, які раніше були недостатньо представлені

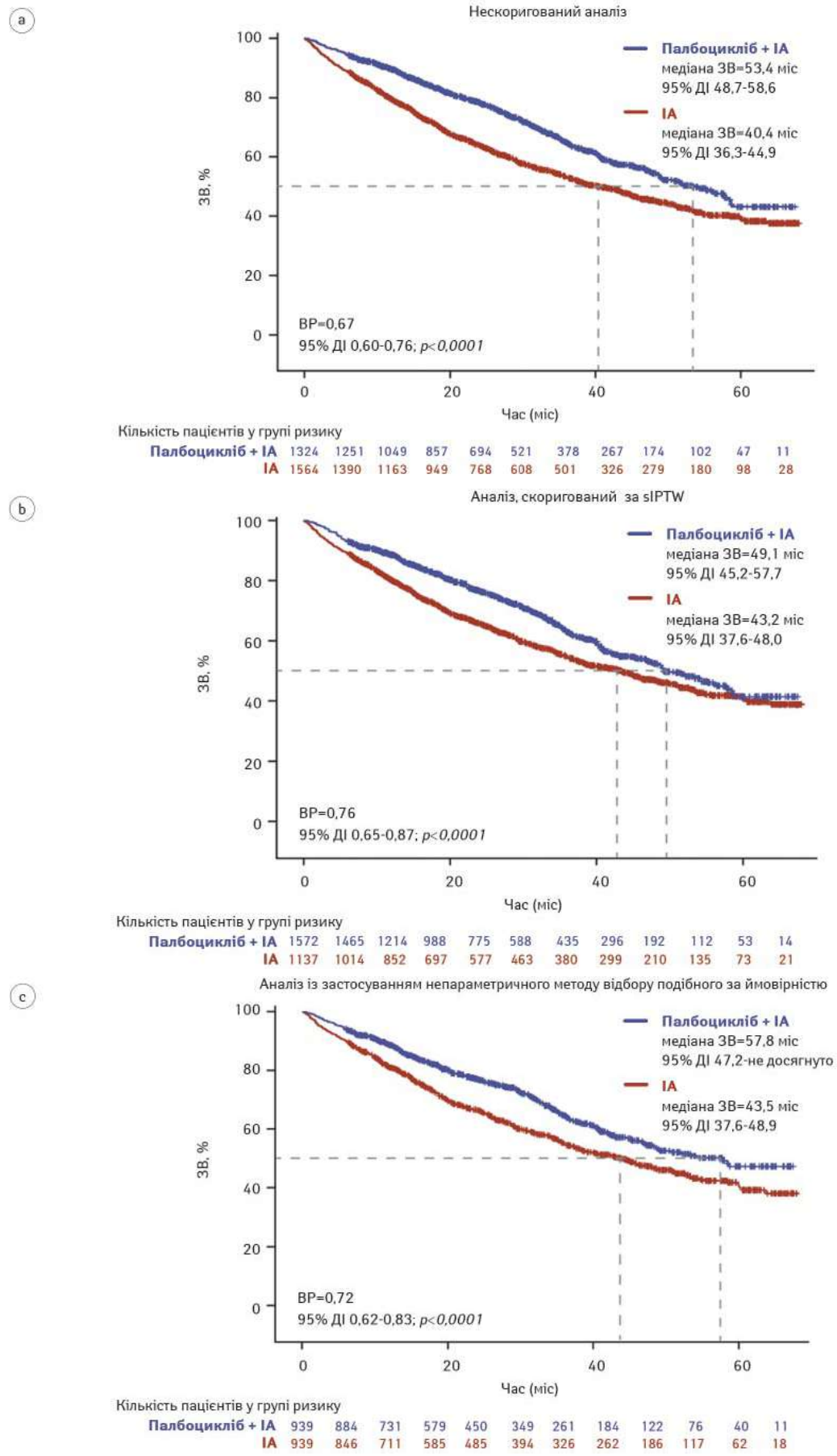


Рис. 1. a. Крива Каплана — Майєра, що відображає ЗВ при нескоригованому аналізі. b. Крива Каплана — Майєра, що відображає ЗВ при sIPTW-скоригованому аналізі. c. Крива Каплана — Майєра, що відображає ЗВ при аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

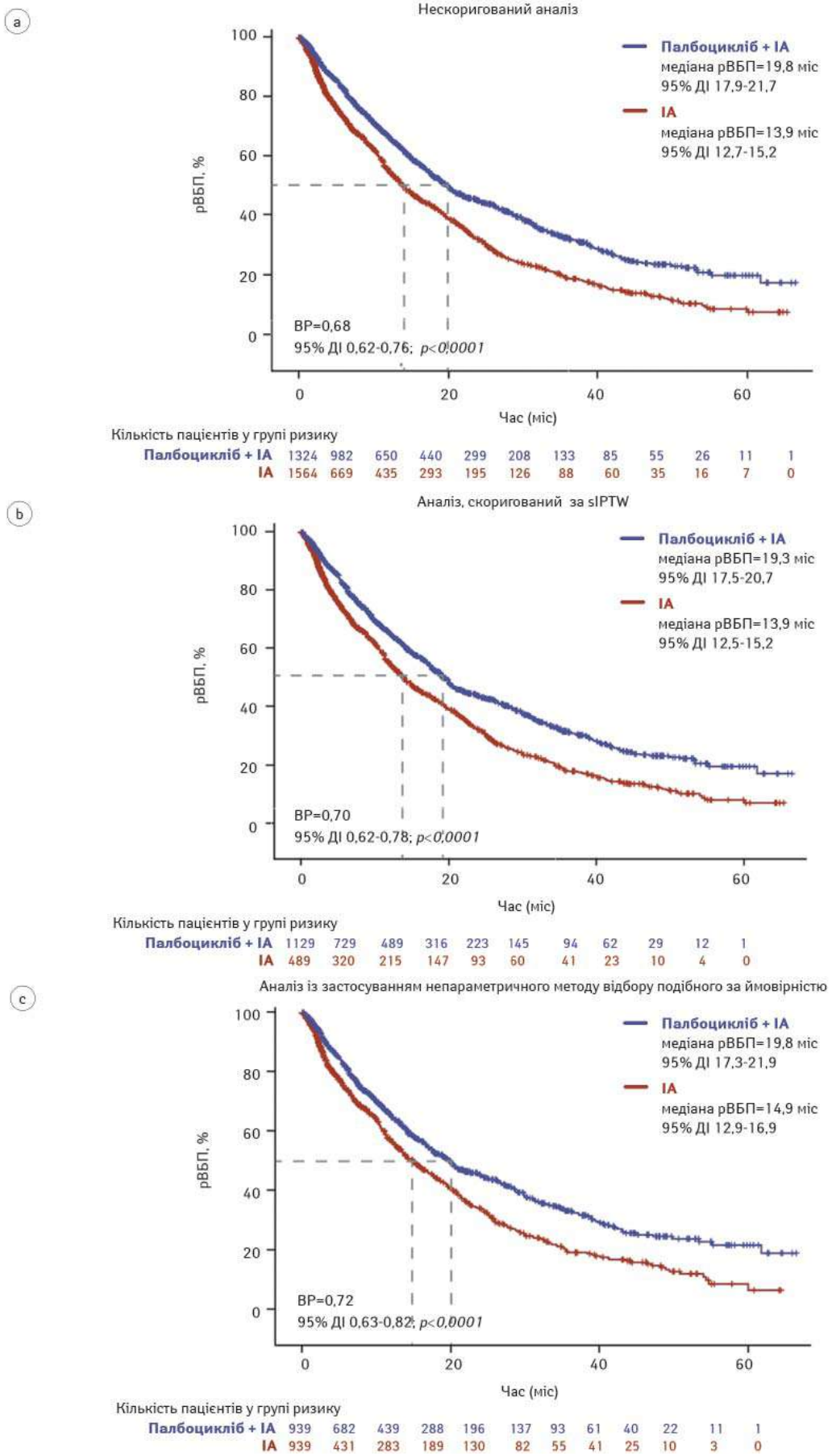


Рис. 2. a. Крива Каплана — Майєра, що відображає рВВП при нескоригованому аналізі. b. Крива Каплана — Майєра, що відображає рВВП при sIPTW-скоригованому аналізі. c. Крива Каплана — Майєра, що відображає рВВП при аналізі із застосуванням непараметричного методу відбору подібного за ймовірністю

в рандомізованих клінічних дослідженнях, наприклад, пацієнти негроїдної раси та особи віком ⩾75 років.

Найважливішою кінцевою точкою у клінічних дослідженнях є ЗВ. Проте не завжди продемонстроване в результатах досліджень подовження ВБП свідчить про підвищення показника ЗВ. Зокрема це характерно для онкологічних захворювань із тривалою медіаною виживаності після прогресування, малого розміру вибірки, можливості кросоверу між групами або наявності кількох доступних терапевтичних опцій після прогресування хвороби [18].

Ці дані демонструють перевагу комбінації палбоцикліб + ендокринна терапія порівняно з ендокринною терапією у монорежимі для лікування хворих на HR+/HER2-мРГЗ.

Результати оцінки ЗВ у дослідженні PALOMA-2 продемонстрували, що лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом характеризувалося більшою медіаною ЗВ, ніж монотерапія летрозолом, хоча це поліпшення не було статистично значущим (ВР=0,96; 95% ДІ 0,78–1,18) [18]. Однак відмінності в дизайні дослідження, критеріях включення/виключення, розмірах вибірки, характеристиках пацієнтів і особливостях процесу збору даних унеможливлюють пряме порівняння результатів досліджень реальної клінічної практики та результатів, отриманих у рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях.

Поточний аналіз реальних даних демонструє достовірну перевагу комбінації палбоцикліб + ІА порівняно з монотерапією ІА щодо зниження ризику смертності (sIPTW, ВР=0,76 [95% ДІ 0,65–0,87]; p<0,0001), яке узгоджується з таким у клінічному дослідженні III фази MONALEESA-2, у якому вивчали ефективність рибоциклібу в лікуванні пацієнток у період постменопаузи з HR+HER2-поширеним РГЗ [20], та у дослідженні MONARCH-3, у якому абемацикліб в поєднанні з ІА порівнювався з плацебо в поєднанні з ІА у постменопаузальних пацієнток з HR+/HER2-метастатичним РГЗ, які раніше не отримували системної терапії [21].

Результати цього дослідження також узгоджуються з даними ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного у США та Європі, в якому вивчали ефективність палбоциклібу в комбінації з ІА або фулвестрантом для лікування пацієнток у постменопаузальний період з HR+HER2-метастатичним РГЗ [22, 23].

У двох попередніх аналізах бази даних Flatiron рВБП після корекції за sIPTW становила 20,0 та 20,2 міс відповідно у пацієнток, які отримували лікування палбоциклібом у комбінації з летрозолом, та 11,9 та 11,0 міс відповідно у пацієнток, яким проводили монотерапію летрозолом. Медіана ЗВ у групі палбоциклібу в обох цих аналізах не була досягнута, тоді як оцінка ЗВ у поточному дослідженні є результатом більшого розміру вибірки (n=2888 проти n=1430 у дослідженні DeMichele та співавторів і n=1383 у дослідженні Brufsky та співавторів), а також тривалішого періоду спостереження [16, 17].

Цей ретроспективний аналіз вперше дозволив отримати реальні докази ефективності застосування палбоциклібу у комбінації з ІА порівняно з монотерапією ІА у першій лінії терапії у великій когорті пацієнтів з HR+/HER2-метастатичним РГЗ у рутинній клінічній практиці.

Ключовою перевагою цього дослідження є різноманітність бази даних Flatiron, яка включає осіб різного походження з різними характеристиками. Дослідження підкреслює, що отримані у клінічній практиці докази надають лікарям подальшу підтримку в процесі прийняття клінічних рішень щодо тактики ведення пацієнтів із метастатичним РГЗ.

Основними недоліками цього дослідження є те, що згідно з дизайном воно є ретроспективним дослідженням бази даних електронних медичних записів, а тому отримані дані можуть бути неповними або неточними. Окрім цього, деякі досліджувані підгрупи можуть мати недостатній розмір вибірки, наприклад пацієнти віком <50 років, для належної оцінки рВБП та ЗВ.

ВИСНОВКИ

На даний час цей порівняльний аналіз є найбільшим дослідженням ефективності інгібіторів CDK4/6 при HR+/HER2-мРГЗ у чоловіків та жінок у період постменопаузи. Отримані результати демонструють, що застосування комбінації палбоциклібу та ІА у першій лінії асоційоване з досягненням вищих показників рВБП і ЗВ у гетерогенній популяції чоловіків та жінок у постменопаузальний період та у різних підгрупах пацієнтів з метастатичним РГЗ, ніж на тлі монотерапії ІА.

Rugo, H. S., Brufsky, A., Liu, X., Li, B., McRoy, L., Chen, C., ... DeMichele, A. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2022 Oct 11, 8(1), 114. doi: 10.1038/s41523-022-00479-x. PMID: 36220852; PMCID: PMC9553912.

Стаття друкується у скороченні.

Адаптований переклад з англ. **Ольга Гуйванюк**

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Assessment of overall survival obtained from the real-world study of using the combination of palbociclib with aromatase inhibitors as a first-line treatment of HR+/HER2 metastatic breast cancer

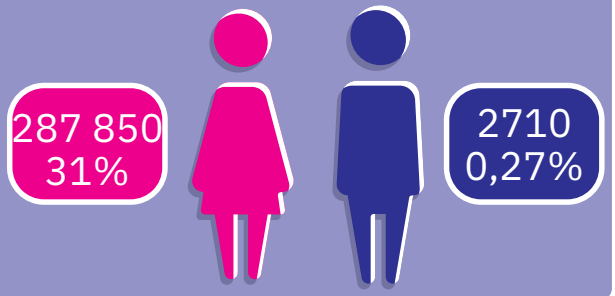
Abstract. Currently, the amount of data on the real-world effectiveness of palbociclib in combination with aromatase inhibitors (AI) versus AI monotherapy as first-line treatment for estrogen receptor–positive (ER+)/ human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) is insufficient. This retrospective analysis used data from the Flatiron Health Analytic Database. A total of 2888 patients (postmenopausal women and men) with HR+/HER2− MBC who initiated first-line treatment with palbociclib in combination with AI or AI monotherapy during February 3, 2015–March 31, 2020 were included in the study, and the follow-up period was ⩾6 months. After stabilized inverse probability treatment weighting (sIPTW), median overall survival (OS) (95% confidence interval — CI) was significantly longer among palbociclib versus AI recipients (49.1 [45.2–57.7] versus 43.2 [37.6–48.0] months; hazard ratio, 0.76 [95% CI, 0.65–0.87]; P <0.0001), and real-world progression-free survival (rPFS) (95% CI) was 19.3 (17.5–20.7) versus 13.9 (12.5–15.2) months, respectively (hazard ratio, 0.70 [95% CI, 0.62–0.78]; p<0.0001).

Key words: CDK4/6 inhibitors; palbociclib; first-line treatment; metastatic breast cancer; overall survival.

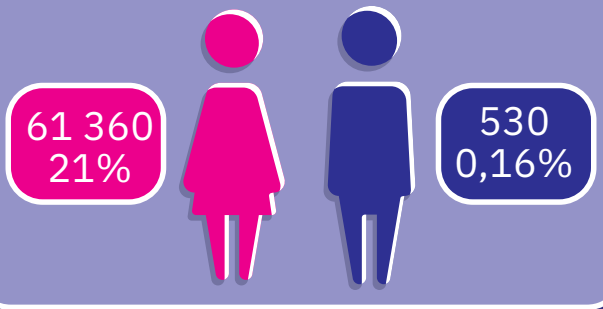
РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ P-REALITY X СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З HR+/HER2-МЕТАСТАТИЧНИМ РГЗ

I. Статистика

Поширеність РГЗ [1]

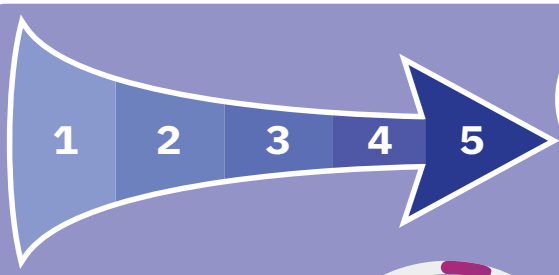


Смертність від РГЗ*



*Розрахункові дані, Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022) Cancer statistics, 2022. CA Cancer J. Clin. 72, 7–33.

II. Прогноз пацієнтів з метастатичним РГЗ

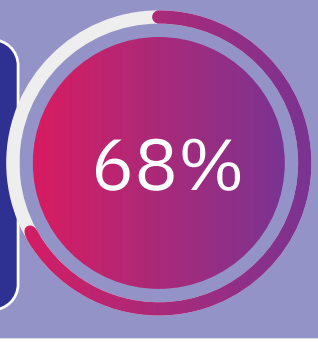


29%

Менше третини пацієнтів з метастатичним РГЗ перетинають точку **5-річної** виживаності після вперше встановленого діагнозу [2].

6% пацієнтів з вперше встановленим діагнозом РГЗ мають метастази [2].

Частка ER+/HER2- РГЗ становить **68%** серед усіх пацієнтів з РГЗ [3].



III. Дизайн дослідження P-REALITY X [4].

VI. Список використаної літератури
1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2012) Cancer statistics, 2022. CA Cancer J. Clin. 72, 7–33.
2. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Female breast cancer subtypes. https://seer.cancer.gov/statfacts/ html/breast-subtypes.html (2022). (Accessed October 2022).
3. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.3.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022.
All rights reserved. Accessed May 13, 2022. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419. (Accessed October 2022).
4. Rugo, H. S., Brufsky, A., Liu, X., Li, B., McRoy, L., Chen, C., ... DeMichele, A. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer.
NPJ Breast Cancer. 2022 Oct 11;8(1):114. doi: 10.1038/s41523-022-00479-x. PMID: 36220852; PMCID: PMC9553912.
VII. Скорочення
РГЗ - рак грудної залози; ЗВ - загальна виживаність; ВБП - виживаність без прогресування; ER - естрогенові рецептори; HER2 - рецептори до людського епідермального фактора росту 2.

IV. Характеристики пацієнтів

2859
99%

69
років

Середній
вік пацієнтів

29
1%

29%

Пацієнти з РГЗ та метастазами в легенях, печінці чи інших органах

39%

Пацієнти з РГЗ та метастазами в кістках

35%

Пацієнти з метастатичним РГЗ *de novo*

V. Результати

Палбоцикліб + ІА

Медіана ЗВ

49 міс

52,4%

52,4% пацієнтів, котрі отримували лікування палбоциклібом + ІА, залишилися живими через 4 роки спостереження

19,3 міс

Медіана ВБП

ІА

43 міс

Медіана ЗВ

46,8%

46,8% пацієнтів, котрі отримували лікування лише ІА, залишилися живими через 4 роки спостереження

Медіана ВБП

13,9 міс

Мауріціо Мускаріголі[1], Ян Арендс[2], Патрик Бахман[3], Вікі Баракос[4], Ніколь Бартелемі[5], Гартмут Бертц[2], Федеріко Боццеті[6], Елізабет Гютерер[7], Елізабет Айсенрінг[8], Штайн Кааса[9], Зелько Крзнаріч[10], Барі Лейрд[11], Марія Ларсон[12], Алесандро Лавіано[1], Штефан Мюлебах[13], Ліне Ольдерволь[14], Паула Равацко[15], Тора С. Зольгайм[16], Флоріан Штрасер[17], Маріан де ван дер Шуерен[18, 19], Жан-Шарль Прейзер[20], Штефан К. Бішоф[21], Ігор Скрипник[22], Олег Швець[23]

Практичні настанови Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN): клінічне харчування при онкологічних захворюваннях

[1]Кафедра трансляційної та точної медицини Університету Ла Сапієнца, Рим, Італія
[2]Відділення медицини I, Медичний центр Університету Фрайбурга, медичний факультет, Університет Фрайбурга, Німеччина
[3]Регіональний центр боротьби з раком Леона Берарда, Ліон, Франція
[4]Кафедра онкології, Альбертський університет, Едмонтон, Канада
[5]Університетська лікарня, Льєж, Бельгія
[6]Міланський університет, Мілан, Італія
[7]Відділення онкології, кафедра медицини I, Віденський медичний університет, Австрія
[8]Університет Бонда, Голд-Кост, Австралія
[9]Норвезький університет природничих та технічних наук, Тронгейм, Норвегія
[10]Університетський медичний центр та Школа медицини, Загреб, Хорватія
[11]Інститут генетики та молекулярної медицини Единбурзького університету, Велика Британія
[12]Карлстадський університет, Швеція
[13]Базельський університет, Швейцарія
[14]Центр кризової психології Бергенського університету, Норвегія; Кафедра громадської охорони здоров'я та сестринської справи факультету медицини та медичних наук Норвезького університету природничих та технічних наук, Тронгейм, Норвегія
[15]Лісабонський університет, Лісабон, Португалія
[16]Онкологічна клініка, Лікарня Святого Олава, Університетська лікарня Тронгейма, Кафедра клінічної та молекулярної медицини, Норвегія; Факультет медицини та медичних наук Норвезького університету природничих і технічних наук, Тронгейм, Норвегія
[17]Онкологічна паліативна медицина, клініка онкології/гематології, відділення внутрішньої медицини та центр паліативної допомоги, Кантональний госпіталь Санкт-Ґаллена, Швейцарія
[18]Університет прикладних наук HAN, Неймеген, Нідерланди
[19]Університет і наукові дослідження Вагенінгена, Вагенінген, Нідерланди
[20]Університетська клініка Еразма, Вільний університет Брюсселя, Брюссель, Бельгія
[21]Кафедра клінічного харчування, Гоенгаймський університет, Штутгарт, Німеччина
[22]Українська гастроентерологічна асоціація, Полтава, Україна
[23]Асоціація дієтологів України, Київ, Україна

Одержано 27.02.2023
Прийнято до друку 16.03.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30037

За матеріалами: **Арендс, Я., Бахман, П., Баракос, В., Бартелемі, Н., Бертц, Г., Боццеті, Ф., ... Прейзер, Ж. Ш. (2017). Настанови ESPEN з харчування онкологічних пацієнтів. *Clinical Nutrition*, 36, 11–48. doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015.**
Анотація. **Ці практичні настанови засновані на сучасних наукових настановах ESPEN з харчування онкологічних пацієнтів. Для спрощення використання у клінічній практиці настанови ESPEN було скорочено та переведено в блок-схеми. Практичні настанови призначені для всіх фахівців, зокрема лікарів, дієтологів, нутриціологів і медичних сестер, які працюють з пацієнтами онкологічного профілю. У цілому представлено 43 рекомендації з короткими коментарями щодо корекції нутритивних і метаболічних розладів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Рекомендаціям, що надаються у зв'язку із захворюванням, передують загальні рекомендації з оцінки нутритивного статусу хворих онкологічного профілю. Ця практична настанова надає рекомендації медичним працівникам, які беруть участь у лікуванні таких пацієнтів, для забезпечення оптимального харчування.**

Ключові слова: *рак; кахексія; недостатність харчування; саркопенія; втрата апетиту; хірургія; променева терапія; хіміотерапія.*

ВСТУП

Злоякісні новоутворення посідають друге місце серед основних причин смертності у світі, та, за прогнозами, кількість нових випадків суттєво зростатиме впродовж наступних десятиліть. Мальнутриція є спільною ознакою хворих на рак і виникає внаслідок як самої пухлини, так і медикаментозної та хірургічної протипухлинної терапії. Недостатність харчування негативно впливає на якість життя та переносимість лікування, було підраховано, що до 10–20% пацієнтів онкологічного профілю помирають через наслідки мальнутриції, а не через саму пухлину. Таким чином, харчування має вирішальне значення в комбінованій протипухлинній терапії. Переконливі докази вказують на те, що проблеми з харчуванням слід враховувати в межах алгоритму лікування та діагностики ще з моменту виявлення раку та контролювати паралельно з провадженням протипухлинної терапії. Проте в усьому світі мальнутриція, пов'язана з онкологічним захворюванням, досі в достатній мірі не виявляється, недооцінюється та неопти-

мально лікується в комплексному веденні пацієнтів. Ці клінічні настанови, засновані на доказах, були розроблені з метою перетворення сучасних найкращих доказів і позиції експертів у рекомендації для мультидисциплінарних команд, які відповідають за виявлення, запобігання та лікування зворотних проявів мальнутриції в онкологічних пацієнтів дорослого віку.

МЕТОДОЛОГІЯ

Ці практичні настанови містять 43 рекомендації та засновані на практичній та науковій версіях настанов Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN) з харчування [1] онкологічних пацієнтів [2]. Початкову настанову було скорочено за рахунок обмеження коментарів у вигляді зібраних доказів та літератури, на яких засновані рекомендації. Самі рекомендації не були змінені, але подання змісту, коли це можливо, було представлено у графічному вигляді блок-схемами для прийняття рішень. Оригінальна версія настанов була розроблена відповідно до рамкових рекомендацій ESPEN для конкретних захворювань [3] і теми, які повинні бути охоплені, визначалися в ході декількох раундів обговорення та модифікації, пошуку метааналізів, систематичних оглядів і порівняльних досліджень, заснованих на клінічних питаннях згідно з принципом PICO (Patient — Intervention — Comparison — Outcome). Докази оцінювали й суміщали з метою розробки клінічних рекомендацій за допомогою Системи класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation — GRADE). Усі рекомендації були не лише засновані на фактичних даних, але й пройшли процес знаходження консенсусу, у результаті якого було досягнуто певного відсотка згоди (%). Якщо було можливо, залучалися представники різних професійних груп (лікарі, дієтологи, медсестри та інші), а також представники пацієнтських асоціацій. Членів робочої групи з розробки клінічних настанов було відібрано асоціацією ESPEN у такий спосіб, аби до групи входили представники ряду професій та галузей експертних знань. Процес розробки клінічних настанов відбувався за дорученням та фінансової підтримки асоціації ESPEN та Європейського партнерства протидії онкологічним захворюванням (European Partnership for Action Against Cancer — EPAAC) за ініціативою ЄС. Підготовка скороченої версії та розповсюдження настанови частково фінансувалися Об'єднаним європейським товариством гастроентерологів (United European Gastroenterology — UEG), а також асоціацією ESPEN. Докладнішу інформацію про методологію дивіться у повній версії настанов ESPEN [2] та настанов ESPEN для конкретних захворювань [3]. Практична настанова ESPEN «Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях» була структурована відповідно до блок-схеми, що охоплює всі аспекти харчування при онкологічних захворюваннях (рис. 1).

1. ЗАГАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ВСІХ ОНКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

1.1. Скринінг та оцінка (рис. 2)**.**

1) З метою виявлення ранніх стадій нутритивних порушень ми рекомендуємо регулярно оцінювати надходження поживних речовин, зміни маси тіла й індексу маси тіла (IMT), починаючи від встановлення діагнозу онкологічного захворювання та при повторних обстеженнях залежно від стабільності клінічної ситуації (Рекомендація B1-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — дуже низький, сильний консенсус).

2) Для пацієнтів з патологічними результатами скринінгу ми рекомендуємо застосовувати об'єктивну та кількісну оцінку надходження поживних речовин, симптомів, що впливають на стан хворого, пов'язаних із харчуванням, м'язової маси, фізичної працездатності та ступеня системного запалення

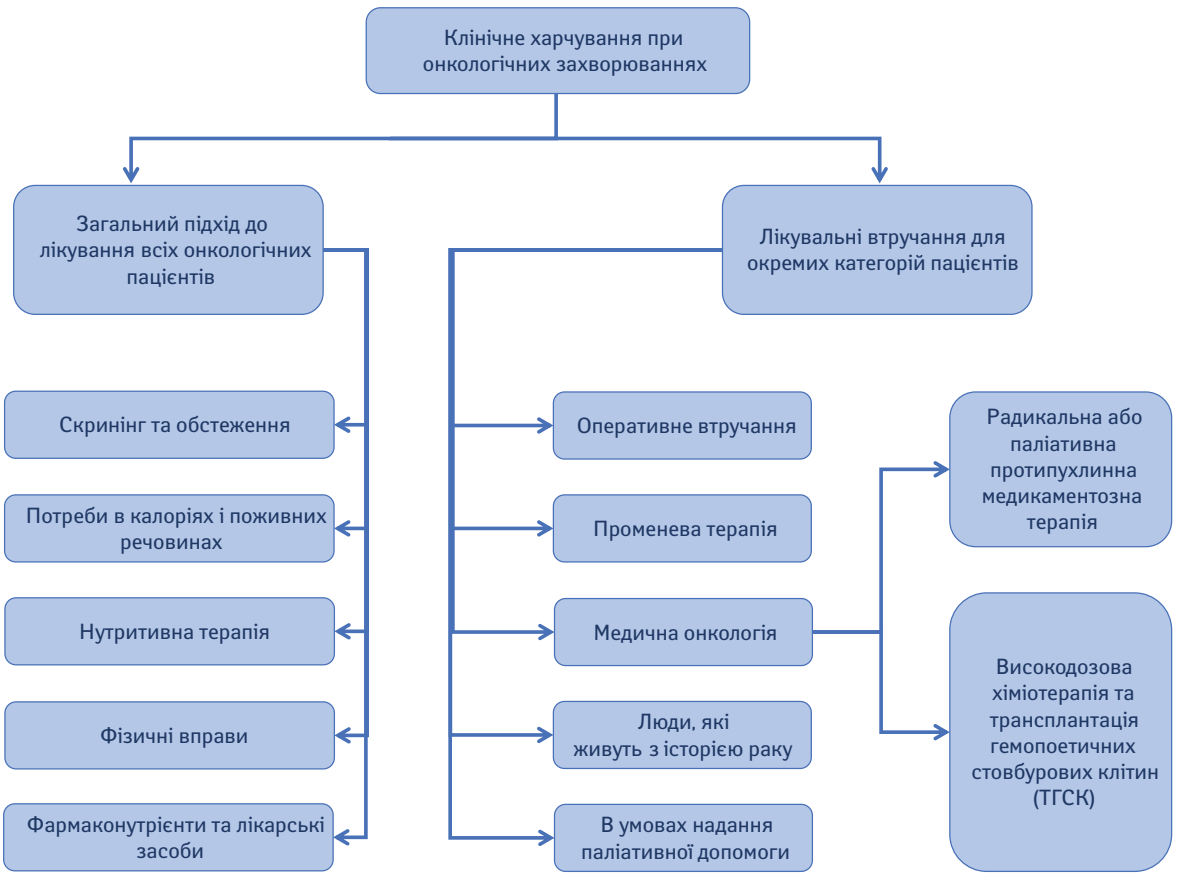


Рис. 1. Структура практичної настанови ESPEN: «Клінічне харчування при онкологічних захворюваннях»

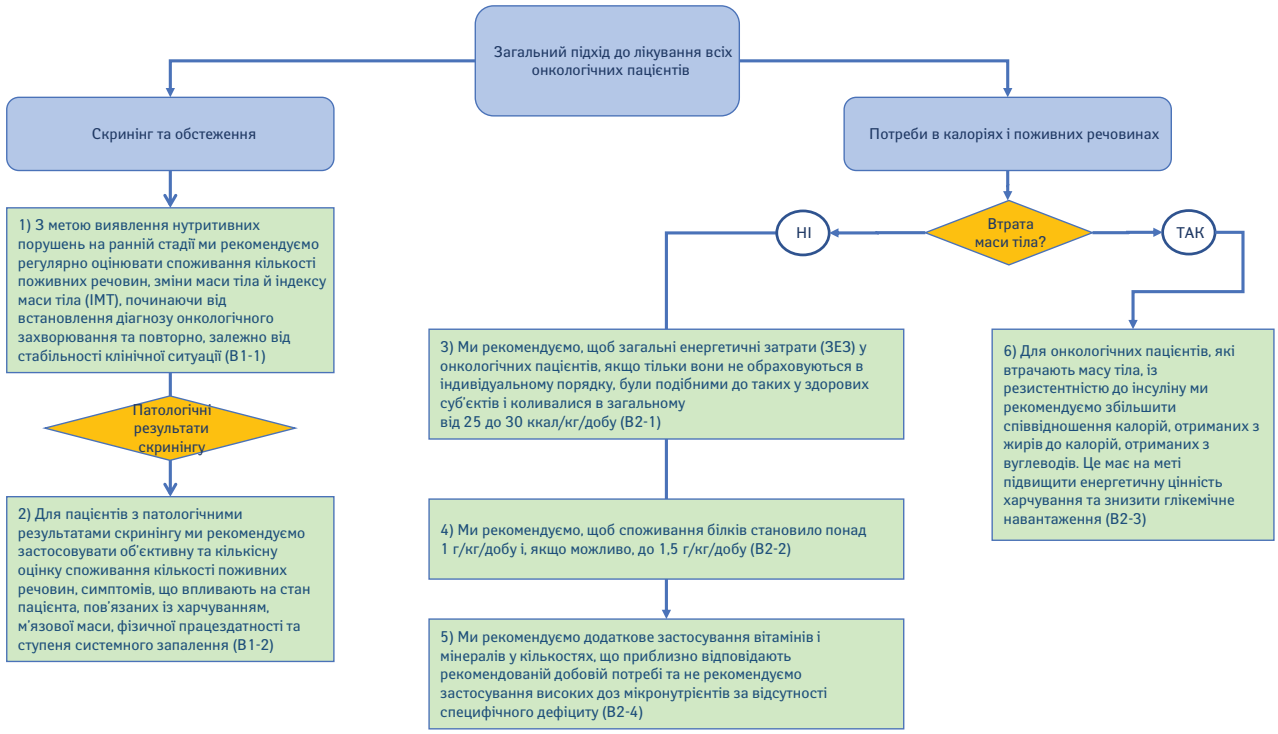


Рис. 2. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: скринінг та обстеження; потреби в калоріях і поживних речовинах

(Рекомендація В1-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — дуже низький, консенсус).

1.2. Потреби в калоріях і поживних речовинах.

3) Ми рекомендуємо, щоб загальні енергетичні витрати (ЗЕВ) в онкологічних пацієнтів, якщо тільки вони не обраховуються в індивідуальному порядку, були подібними до аналогічних у здорових суб'єктів та становили від 25 до 30 ккал/кг/добу (Рекомендація В2-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Добре відомо, що неповноцінна дієта зумовлює хронічну недостатність харчування. Для того, щоб підтримати стабільний нутритивний статус, харчування має відповідати потребам пацієнта в калоріях, що є сумою енергетичних витрат у стані спокою (ЕВСС), на фізичну активність і в незначній кількості — аліментарно-індукований термогенез. В онкологічних пацієнтів ЕВСС при визначенні за допомогою непрямої калориметрії, «золотого» стандарту, можуть бути незміненими, підвищеними або зниженими щодо цього показника в осіб з групи контролю без пухлин [4]. У великому дослідженні за участю групи Лундхольма [5] приблизно 50% усіх онкологічних пацієнтів, які втрачали масу тіла, були в гіперметаболічному стані, якщо порівнювати з відповідними контрольними групами, схожими за фізичною активністю, складом тіла, віком і втратою маси тіла. Так само серед первинно діагностованих онкологічних хворих у 47% виявлено гіперметаболічний стан, і вони продемонстрували вище співвідношення визначеного у порівнянні з передбачуваним показником ЕВСС на кілограм безжирової маси тіла [6]. У той час як у багатьох онкологічних пацієнтів ЕВСС підвищені, коли розглядають показник ЗЕВ, виявляють, що його значення є нижчим у пацієнтів на пізніх стадіях онкологічних захворювань у порівнянні з прогнозованими значеннями у здорових осіб; основною причиною є зниження повсякденної фізичної активності [7, 8]. У підсумку при запровадженні нутритивної підтримки необхідно орієнтуватися на показники ЗЕВ, аналогічні тим, які визначаються у здорових осіб з групи контролю. ЗЕВ можна визначати за допомогою стандартних формул обчислення ЕВСС і стандартних значень для рівня фізичної активності [8].

4) Ми рекомендуємо, щоб споживання білків становило понад 1 г/кг/добу та, якщо можливо, до 1,5 г/кг/добу (Рекомендація В2-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, твердий консенсус).

Коментар. В онкологічних пацієнтів не пригнічується синтез м'язових білків. Декілька досліджень демонструють, що цей процес не порушується та зберігається відповідь на надходження амінокислот з їжею, нехай і з підвищеною потребою в амінокислотах (білках), ніж у здорових осіб молодого віку [9]. Дані стосовно відмінностей у поживній цінності білків в онкологічних пацієнтів обмежені [10–12].

5) Ми рекомендуємо додаткове застосування вітамінів і мінералів у кількостях, що приблизно відповідають рекомендованій добовій фізіологічній потребі та не рекомендуємо застосування високих доз мікронутрієнтів за відсутності підтвердженого специфічного дефіциту (Рекомендація В2-4; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Встановлено, що 50% усіх онкологічних пацієнтів споживають медичні продукти чи засоби альтернативної медицини [13]; значна їх частка припадає на полівітамінні дієтичні добавки. Дефіцит вітаміну D пов'язували із захворюваністю на рак [14], але метааналіз 40 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що додаткове застосування вітаміну D у поєднанні з кальцієм чи без не знижувало частоту наслідків для опорно-рухового апарату або інших систем органів більш ніж на 15% в осіб, які не проживають у будинках для літніх людей, з нерандомізованою вибіркою [15]. За результатами інших систематичних оглядів було зроблено схожий висновок [16]. В одному РКД за участю 14 641 лікаря зі США вивчали ефект додаткового комбінованого застосування вітаміну Е (400 МО/добу) та вітаміну С (500 мг/добу) впродовж у середньому десяти років, при цьому не виявлено жодного впливу на частоту виникнення злоякісних захворювань [17]. Ані тривале додаткове застосування вітаміну Е (400 МО/добу), ані використання селену (200 мкг у перерахунку на селенометіонін) не збільшували частоту виникнення злоякісних пухлин передміхурової залози [18].

6) Для онкологічних пацієнтів, які втрачають масу тіла та мають резистентність до інсуліну, ми рекомендуємо збільшити співвідношення калорій, отриманих з жирів, до калорій, отриманих з вуглеводів. Це необхідно для підвищення енергетичної цінності харчування та обмеження глікемічного навантаження (Рекомендація В2-3; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. У пацієнтів з резистентністю до інсуліну спостерігається порушення засвоєння й окислення глюкози міоцитами; проте утилізація жирів залишається нормальною або підвищується, що також свідчить на користь вищого співвідношення жирів до вуглеводів. В онкологічних пацієнтів відбувається ефективна мобілізація жирів і використання їх як джерела енергії [19]. У порівнянні зі здоровими суб'єктами метаболічний кліренс різних ліпідних емульсій був підвищеним в онкологічних пацієнтів зі стабільною масою тіла, та ще вищим у хворих, які втрачали масу тіла [20]. Крім того, існують додаткові переваги використання ліпідів замість глюкози при різних схемах парентерального харчування (ПХ). Видається доцільним докласти зусиль для зниження ризику інфекцій, пов'язаних із гіперглікемією, на які, незважаючи на те, що вони також трапляються у пацієнтів неонкологічного профілю, схожим чином можна очікувати і в онкологічних хворих із резистентністю до інсуліну. Проте дотепер не проведено клінічні дослідження, у яких би порівнювався вплив різних ліпідних емульсій на клінічні результати в онкологічних пацієнтів, тому роль цих альтернативних варіантів емульсій усе ще до кінця не з'ясована.

1.3. Нутритивні інтервенції (рис. 3).

7) Ми рекомендуємо нутритивні інтервенції з метою підвищення перорального споживання їжі для онкологічних пацієнтів, які здатні споживати їжу, проте мають ознаки мальнутриції або знаходяться в групі ризику. Це передбачає рекомендації з приводу дієти, лікування симптомів і порушень, які негативно впливають на споживання їжі (симптомів, що впливають на стан пацієнта та пов'язані з харчуванням) і застосування перорального додаткового харчування (ПДХ) (Рекомендація В3-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, консенсус).

Коментар. Дієтотерапію бажано розпочати тоді, коли пацієнти ще не перейшли в стан важкої мальнутриції. Першою формою нутритивної підтримки має бути консультування з приводу харчування, щоб полегшити контроль симптомів, і заохочення до споживання збагаченої білками й висококалорійної їжі та рідини, які добре засвоюються; перевагу слід надавати висококалорійній і високобілковій дієті як методу підтримки та покращення нутритивного статусу. Рекомендоване додаткове застосування ПДХ у тих випадках, коли використання висококалорійної дієти не є ефективним при досягненні цілей, пов'язаних із харчуванням. Лікувальне харчування показане, якщо пацієнти не можуть харчуватися належним чином (наприклад менше 50% від потреби протягом більше одного тижня або лише 50–75% від потреби протягом більше двох тижнів). Якщо було прийнято рішення на користь додаткового харчування пацієнта, ми рекомендуємо застосовувати ентеральне харчування (ЕХ), якщо дієтотерапія (консультування, ПДХ) не забезпечує належного перорального харчування, або ПХ, якщо ЕХ недостатньо або воно є неможливим. Доведено, що дієтотерапія в онкологічних пацієнтів з ознаками мальнутриції або у тих, хто перебуває в групі ризику щодо мальнутриції, сприяє нормалізації маси тіла та засвоєнню калорій, але не виживаності [21, 22]. Існують переконливі докази того, що у хворих, які отримують (ад'ювантну) променеву терапію, нутритивна підтримка покращує деякі аспекти якості життя [23], проте ці результати досі не підтверджені для пацієнтів, які отримують хіміотерапію [21, 24].

8) Ми рекомендуємо не використовувати дієтичні підходи, що обмежують споживання калорій, у пацієнтів із мальнутрицією або в групі ризику мальнутриції (Рекомендація В3-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Ми не рекомендуємо жодну з дієт, які не засновані на клінічних доказах, не мають доведеної ефективності й потенційно можуть бути шкідливими. Не існує дієт, про які відомо, що вони лікують злоякісні захворювання або запобігають рецидивам таких хвороб. У багатьох випадках аргументи на підтримку цих дієт не засновані ані на науковому обґрунтуванні, ані на надійних доказах, а джерелом інформації є ін-

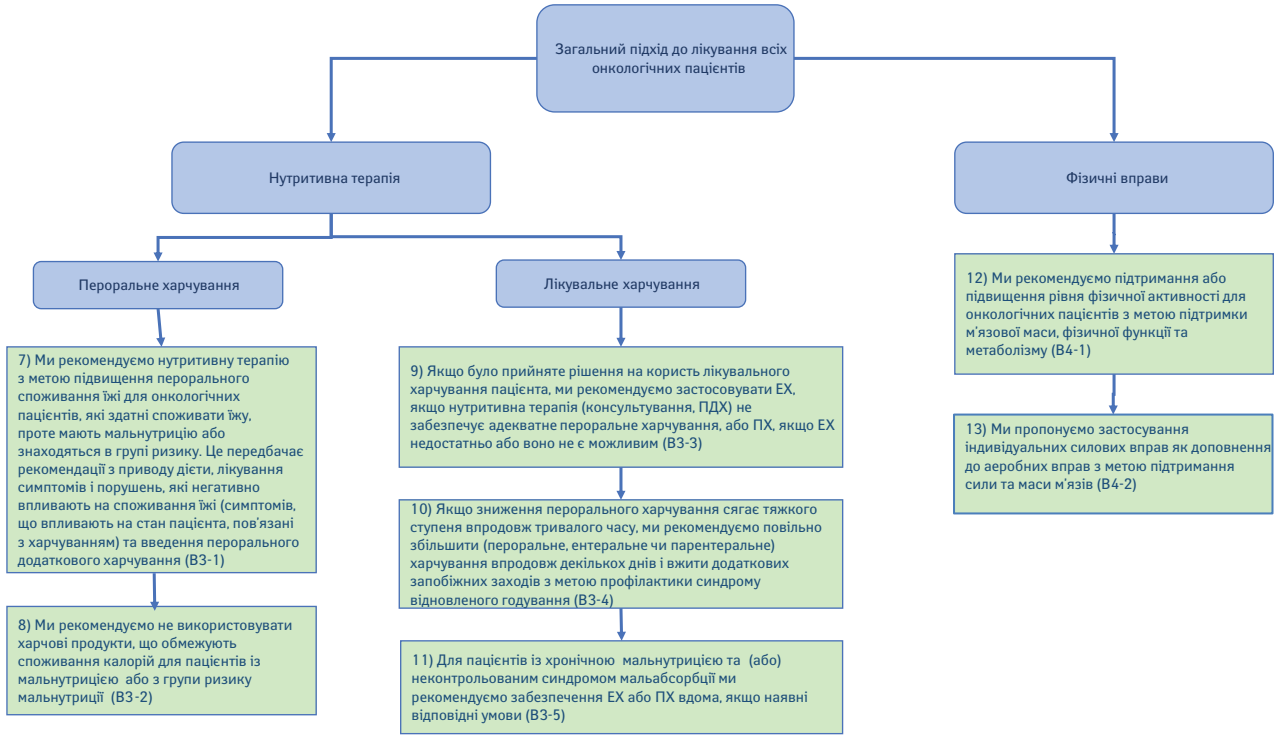


Рис. 3. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: типи дієтотерапії, фізичні вправи

дивідуальний досвід, неверифіковані публікації в популярній літературі та в інтернеті, без відповідних джерел у рецензованій літературі [25]. Ці дієти підвищують ризик недостатнього споживання калорій, жирів та білків, а також загальний ризик недостатності мікронутрієнтів. Немає клінічних досліджень, які б продемонстрували користь кетогенної дієти в онкологічних пацієнтів [26, 27]. Через свою низьку смакову привабливість кетогенні дієти можуть призвести до недостатнього споживання калорій і втрати маси тіла [27]. Незначний ряд спостережень і невелике рандомізоване клінічне дослідження продемонстрували добру переносимість голодування у людей [28, 29], але без чітких доказів користі голодування під час хіміотерапії ми не можемо рекомендувати використання цього підходу до, під час або після застосування протипухлинних засобів. Така рекомендація також обумовлена відомими ризиками мальнутриції та через те, що пацієнти можуть піддатися спокусі пролонгувати епізоди голодування.

9) Якщо було прийнято рішення на користь запровадження додаткового харчування пацієнта, ми рекомендуємо застосовувати ЕХ, якщо дієтотерапія (консультування, ПХД) не забезпечує належного перорального харчування, або ПХ, якщо ЕХ недостатньо або воно є неможливим (Рекомендація В3-3; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, твердий консенсус).

Коментар. В онкологічних пацієнтів з порушенням процесів травлення або всмоктування їжі, які не здатні приймати їжу, за допомогою лікувального харчування можна стабілізувати нутритивний статус. У хворих із пухлинами, які перешкоджають пероральному споживанню або пасажу їжі вздовж верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, нутритивний статус можна стабілізувати за допомогою ЕХ [30, 31]. У разі тяжкої кишкової недостатності внаслідок радіаційного ентериту, хронічної кишкової непрохідності, синдрому короткої петлі, канцероматозу очеревини або хілотораксу нутритивний статус можна підтримати шляхом ПХ [32–34]. Повідомлялося про те, що в онкологічних пацієнтів з пухлинами голови та шиї частота ускладнень була нижчою при застосуванні назогастральних зондів у порівнянні з вигодовуванням через черезшкірні ендоскопічні гастростоми (ЧЕГ), у той час як показник ефективності був високим [35]. Ми рекомендуємо збільшувати інвазивність підходу до харчування тільки після ретельної оцінки відсутності забезпечення надходження належної кількості поживних речовин більш фізіологічним пероральним шляхом. Клінічна практика, протипоказання, ускладнення та моніторинг ЕХ і ПХ не відрізняються для онкологічних пацієнтів і осіб з доброякісними захворюваннями [36]. Враховуючи особливості конкретного пацієнта та його сім'ї, потенційні ризики та шкоду, а також недостатню ефективність лікувального харчування, слід зважити користь та шкоду запланованих інтервенцій. Як правило, ризики ПХ переважують його користь у пацієнтів з прогнозом на життя менше 2 міс.

10) Якщо зниження перорального харчування сягає тяжкого ступеня впродовж тривалого часу, ми рекомендуємо повільно збільшити харчування (пероральне, ентеральне чи парентеральне) впродовж декількох днів і вжити додаткових запобіжних заходів з метою профілактики синдрому відновленого годування (Рекомендація В3-4; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Класичними біохімічними ознаками синдрому відновленого годування є гіпофосфатемія, проте також можуть бути ознаки дисбалансу натрію та рідини, зміни метаболізму глюкози, білків і жирів, дефіцит тіаміну, гіпокаліємія та гіпомагніємія. Перед і під час відновлення харчування важливо забезпечувати споживання вітаміну B_1 у добовій дозі 200–300 мг, а також застосовувати збалансований комплекс мікронутрієнтів. Слід проводити моніторинг таких електролітів і заміщувати їх за необхідності пероральним, ентеральним або парентеральним шляхом: калій (потреба становить приблизно 24 ммоль/кг/добу), фосфор (потреба становить приблизно 0,3–0,6 ммоль/кг/добу) та магній (потреба становить приблизно 0,2 ммоль/кг/добу для парентерального застосування або 0,4 ммоль/кг/добу при пероральному застосуванні).

11) Для пацієнтів із хронічною недостатністю надходження поживних речовин та (або) неконтрольованим синдромом мальабсорбції ми рекомендуємо забезпечення ЕХ або ПХ вдома за наявності відповідних умов (Рекомендація В3-5; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Припинення лікувального харчування або прийняття рішення про те, щоб не розпочинати лікувальне харчування у пацієнта, який неспроможний споживати їжу, відбувається тільки за умови термінального стану хворого. Існують дані, що вказують на користь застосування домашнього ЕХ або ПХ в онкологічних пацієнтів із хронічними порушеннями споживання або всмоктування їжі навіть на останніх стадіях злоякісного захворювання, допоки прогноз на життя сягає більше декількох тижнів [37, 38]. Користь може бути підтверджена фактом, що деякі онкологічні пацієнти продовжують жити впродовж багатьох місяців та років винятково на ПХ, тобто такого часового проміжку, протягом якого будь-яка особа без їжі за інших умов загинула б від голодного виснаження [32, 39]. Перш ніж розпочати програму тренінгів з домашнього ПХ, важливо оцінити когнітивні та фізичні можливості пацієнта.

1.4. Фізична активність.

12) Ми рекомендуємо підтримання або підвищення рівня фізичної активності в онкологічних пацієнтів з метою підтримки м'язової маси, фізичної функції та метаболізму (Рекомендація В4-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — високий, консенсус).

Коментар. Фізична активність добре переноситься та є безпечною на різних стадіях злоякісних захворювань, а пацієнти на пізніх стадіях захворювання здатні й хочуть бути залучені до фізичної активності [40, 41]. Вона включає тренування середньої інтенсивності вдома під наглядом (50–75% від максимальної частоти серцевих скорочень у спокої або від аеробної витривалості), три тренування на тиждень тривалістю 10–60 хв кожне. Фізична активність в онкологічних пацієнтів пов'язана з підтриманням або значним покращенням аеробної витривалості, сили м'язів, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, самоствердження, а також зі зниженням рівня втоми й тривожності [42–44]. Для деяких пацієнтів рекомендації щодо фізичної активності мають складатися зі спонукання до щоденних прогулянок з метою зниження ризиків атрофії внаслідок відсутності активності.

13) Ми пропонуємо застосування індивідуальних силових вправ як доповнення до аеробних вправ з метою підтримання сили та маси м'язів (Рекомендація В4-2; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Онкологічні пацієнти загалом повідомляють про низький рівень фізичної активності, а відсутність активності, як і протипухлинне лікування, [45, 46] чинять суттєвий несприятливий вплив на м'язову масу [47]. У нещодавньому систематичному огляді було показано, що аеробні навантаження, як і силові, покращують силу м'язів верхньої та нижньої частини тіла більшою мірою, ніж звичайна медична допомога, а також існують певні докази того, що силові вправи, ймовірно, є ефективнішими для збільшення сили м'язів, ніж аеробні [44].

1.5. Фармаконутрієнти та фармакологічні речовини (рис. 4).

14) Ми пропонуємо розглянути необхідність застосування кортикостероїдів впродовж обмеженого періоду часу (1–3 тиж) для підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів з втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, проте слід зважати на побічні ефекти (атрофія м'язів, резистентність до інсуліну, інфекції) (Рекомендація В5-1; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — високий, консенсус).

Коментар. Систематичний огляд фармакотерапії у разі втрати апетиту, асоційованої зі злоякісними захворюваннями,

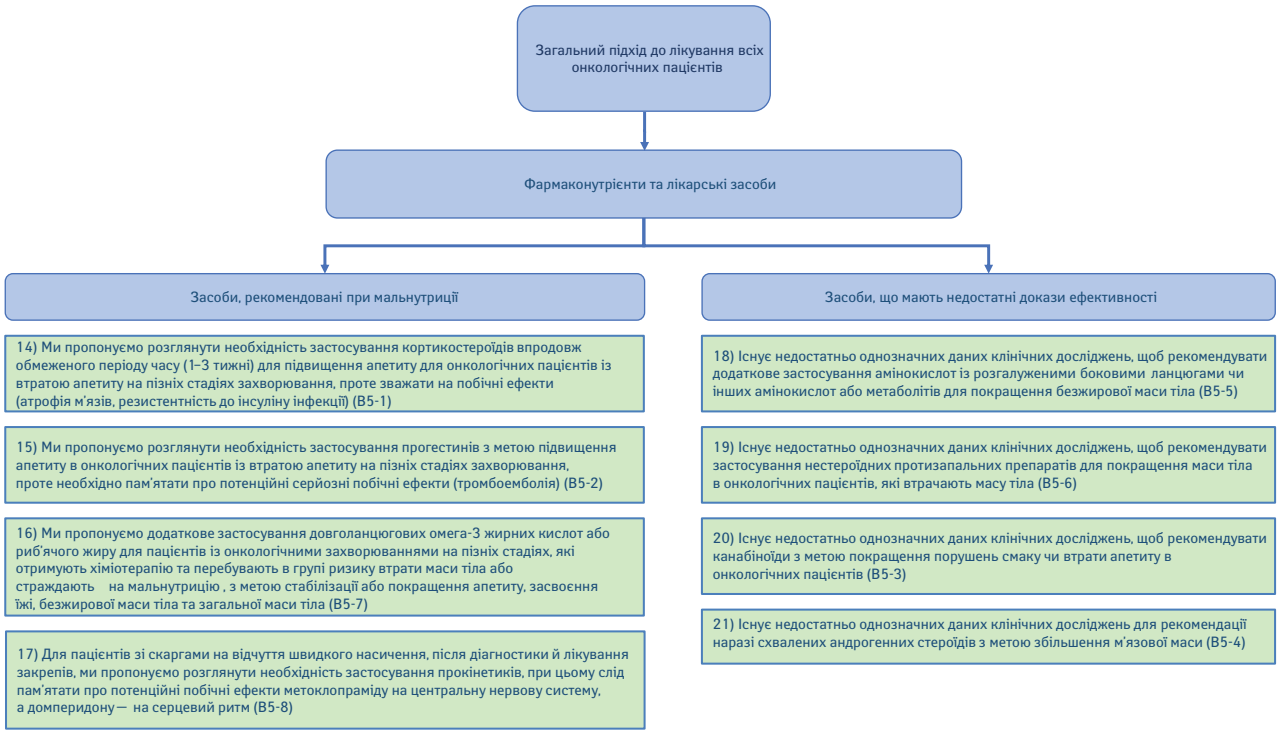


Рис. 4. Загальний підхід до лікування всіх онкологічних пацієнтів: фармаконутрієнти та лікарські засоби

та втрати маси тіла у пацієнтів дорослого віку з негематологічними злоякісними захворюваннями Yavuzsen та співавторів (2005) виявив лише два класи препаратів (прогестини та кортикостероїди), які демонструють достатню доказовість щодо ефективності та безпеки при стимуляції апетиту під час їх застосування в онкологічних пацієнтів. Антианоректичний ефект кортикостероїдів є тимчасовим і зникає через декілька тижнів [48], коли з'являються прояви міопатії та імуносупресії; резистентність до інсуліну є раннім проявом метаболічного побічного ефекту, остеопенія — віддаленим проявом. Внаслідок цих побічних ефектів, зокрема при тривалому використанні, кортикостероїди можуть бути кращим вибором для пацієнтів з короткою передбачуваною тривалістю життя, особливо якщо вони мають прояви інших симптомів, таких як біль або нудота, які також можуть бути усунені за рахунок застосування цього класу препаратів.

15) Ми пропонуємо розглянути необхідність застосування прогестинів з метою підвищення апетиту в онкологічних пацієнтів з втратою апетиту на пізніх стадіях захворювання, проте необхідно пам'ятати про потенційні серйозні побічні ефекти (тромбоемболія) (Рекомендація B5-2; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — високий, консенсус).

Коментар. Прогестини (мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат) підвищують апетит і масу тіла, але не безжирову масу тіла; вони можуть спричиняти розвиток імпотенції, незначні вагінальні кров'янисті виділення, тромбоемболію та смерть у деяких випадках [49–51].

16) Ми пропонуємо додаткове застосування довголанцюгових омега-3 жирних кислот або риб'ячого жиру у пацієнтів на пізніх стадіях онкологічного захворювання, які отримують хіміотерапію та перебувають у групі ризику втрати маси тіла або у яких відмічають недостатність харчування, з метою стабілізації або покращення апетиту, засвоєння їжі, безжирової маси тіла та загальної маси тіла (Рекомендація B5-7; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Незважаючи на дані деяких систематичних оглядів, таких як Dewey та співавторів (2007), що свідчать про відсутність достатніх доказів на підтримку рекомендації щодо застосування довголанцюгових омега-3 жирних кислот для лікування пацієнтів з кахексією внаслідок онкологічного захворювання [52], два нещодавні огляди продемонстрували, що довголанцюгові жирні кислоти покращують апетит, масу тіла, знижують ризик післяопераційних ускладнень та поліпшують якість життя онкологічних хворих, які втрачають масу тіла [53], як і довголанцюгові омега-3 жирні кислоти в подібній популяції пацієнтів під час хіміо- і/або променевої терапії, та сприятливий вплив у порівнянні з контрольною групою, переважно щодо збереження стабільного складу тіла [54]. Цікаво, що існує декілька повідомлень про захисні властивості риб'ячого жиру від токсичних ефектів хіміотерапії, таких як периферична нейропатія [55, 56]. При застосуванні у звичайних дозах риб'ячий жир і довголанцюгові омега-3 жирні кислоти зазвичай добре переносяться. Є повідомлення про незначні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ); смак, рибний післясмак або відрижка рибою можуть вплинути на комплаєнтність [57]. Останнім часом застосування ібрутинібу було пов'язане з виникненням носових кровотеч у пацієнтів, які приймають добавки у вигляді риб'ячого жиру; тому хворих, які отримують ібрутиніб, необхідно повідомити про важливість уникнення використання добавок з вмістом риб'ячого жиру. Враховуючи неоднозначність ефектів, про які повідомлялося, і водночас наявність декількох досліджень, результати яких були опубліковані протягом декількох останніх років і повідомляли про користь харчування, вагомі обґрунтування з точки зору біології, лише незначні побічні ефекти й відсутність жодних переконливо серйозних даних щодо безпеки, було розроблено слабку рекомендацію стосовно застосування риб'ячого жиру та довголанцюгових омега-3 жирних кислот.

17) У пацієнтів зі скаргами на відчуття швидкого насичення після діагностики й лікування запорів ми пропонуємо розглянути необхідність застосування прокінетиків, при цьому слід пам'ятати про потенційні побічні ефекти метоклопраміду на центральну нервову систему, а домперидону — на серцевий ритм (Рекомендація B5-8; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — помірний, консенсус).

Коментар. Прокінетики, такі як метоклопрамід або домперидон, стимулюють спорожнення шлунка та часто використо-

вуються для корекції відчуття швидкого насичення [58]. У двох РКД порівнювали метоклопрамід у дозі 40 або 80 мг/добу з плацебо у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями на пізніх стадіях і хронічною нудотою та спостерігали полегшення нудоти, проте не відмічали впливу на апетит чи споживання калорій [59, 60].

18) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати додаткове застосування амінокислот з розгалуженими боковими ланцюгами чи інших амінокислот або метаболітів для поліпшення відсотка безжирової маси тіла (Рекомендація B5-5; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Зменшення кількості м'язових білків є характерною ознакою кахексії на фоні онкологічного захворювання, а використання організмом амінокислот, які надходять із харчуванням, зазвичай є порушеним на фоні частої анаболічної резистентності. Результати досліджень демонструють, що при онкологічних захворюваннях метаболізм білків, порушений внаслідок кахексії, та анаболічну резистентність м'язів можна контролювати шляхом одночасного додаткового застосування інсуліну та амінокислот [61]. Тривала терапія інсуліном перед сном жодним чином не впливала на безжирову масу тіла. За результатами рандомізованого дослідження за участю 338 пацієнтів з кахексією на фоні онкологічного захворювання при щоденному застосуванні інсуліну (0,11 МО/кг/добу) додатково до основної супровідної терапії збільшувалася частка жиру в усьому організмі, але воно не впливало на безжирову масу тіла [62]. Стверджується, що β-гідрокси-β-метилбутират, метаболіт лейцину, у звичайній дозі 3 г/добу має антикатаболітичний ефект, який зменшує до мінімуму розпад білків. У більшому РКД за участю 472 онкологічних пацієнтів з кахексією намагалися порівняти дію пероральної комбінації β-гідрокси-β-метилбутирату, аргініну та глутаміну з ізоазотистою сумішшю контролю, проте безуспішно у зв'язку з труднощами з дотриманням схеми лікування впродовж 8 тиж; лише 37% пацієнтів завершили протокол, при цьому значущої різниці між групами дослідження не спостерігалося [63].

19) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для відновлення маси тіла в онкологічних пацієнтів, які втрачають масу тіла (Рекомендація B5-6; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. НПЗП можуть знижувати вивільнення гострофазних білків і цитокінів клітинами пухлини та організму. Докази є надто обмеженими, щоб рекомендувати НПЗП чи інші протизапальні лікарські засоби при кахексії поза межами клінічних досліджень. НПЗП можуть збільшити масу тіла в онкологічних пацієнтів з кахексією, також існують дані щодо їх впливу на фізичну працездатність, якість життя, зі слів хворих, та показники запалення [64–66]. Причиною того, що НПЗП не рекомендується застосовувати з метою корекції кахексії поза межами клінічних досліджень є суперечливість результатів вже завершених випробувань та їх низька якість [67], проте застереженням також є потенційно тяжкі побічні ефекти НПЗП, незважаючи на те, що в результаті огляду літератури знайдено повідомлення про застосування цих лікарських засобів при кахексії, у яких ідеться про майже відсутню токсичність [68].

20) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати канабіноїди з метою покращення порушень смаку чи втрати апетиту в онкологічних пацієнтів (Рекомендація B5-3; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Тетрагідроканабінол (ТГК) є основним психоактивним складником канабісу, доступний на ринку під торговою назвою Дронабінол. У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні за участю 164 пацієнтів з онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях та синдромом втрати апетиту-кахексії застосування екстракту канабісу або ТГК у дозі 5 мг на добу протягом 6 тиж не сприяло покращенню апетиту чи якості життя [69]. Проте застосування ТГК (2,5 мг двічі на добу) протягом 18 днів, яке вивчалося в невеликому пілотному РКД за участю пацієнтів на пізніх стадіях онкологічного захворювання, поганим апетитом і хемосенсорними порушеннями, обумовило покращення хемосенсорики, краще смакове сприйняття їжі та покращення апетиту порівняно з плацебо [70]. Отже, незважаючи на те, що дронабінол має здатність до покращення хемосенсорного сприйняття й апетиту у хворих із втратою апетиту на фоні онкологічного захворювання, обмежена кількість однозначних доказів не підкріплює цю рекомендацію.

21) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень для рекомендації наразі схвалених андрогенних стероїдів з метою збільшення м'язової маси (Рекомендація B5-4; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Досліджувався вплив ендогенних і екзогенних речовин на гальмування процесу втрати м'язової маси (протеолізу) або стимуляції синтезу білків. Серед них розглядали анаболічні або анаболічні андрогенні стероїди, оскільки вони імітують чоловічі статеві гормони (тестостерон і дигідротестостерон і менш активний андростендіон) за рахунок підвищення синтезу білків. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях часто спостерігається знижений рівень вільного тестостерону [71]. Типовим представником андрогенів, дію якого досліджували в онкологічних пацієнтів, є нандролону деканоат (200 мг/тиж для внутрішньом'язового введення) та оксандролон або флуоксиместерон перорально (20 мг/добу). У рандомізованому дослідженні за участю 37 хворих на недрібноклітинний рак легені, які проходили хіміотерапію, нандролону деканоат (200 мг/тиж) порівнювали зі схемою без застосування додаткової терапії; у групі, у якій застосовували нандролон, спостерігалася тенденція до зменшення втрати маси тіла [72]. В одному РКД за участю 475 онкологічних пацієнтів з кахексією порівнювали ефект препаратів стероїдів, прогестину й флуоксиместерону. При застосуванні флуоксиместерону (20 мг/добу) спостерігався менший стимулювальний вплив на апетит у порівнянні з мегестролу ацетатом (800 мг/добу) та дексаметазоном (3 мг/добу), у той час як показник припинення застосування препарату внаслідок токсичності був приблизно однаковим в усіх трьох групах [73].

2. ЛІКУВАЛЬНІ ІНТЕРВЕНЦІЇ ДЛЯ ОКРЕМИХ КАТЕГОРІЙ ПАЦІЄНТІВ

2.1. Хірургічні втручання (рис. 5).

22) Для всіх онкологічних пацієнтів, яким проводять радикальні чи паліативні хірургічні втручання, ми рекомендуємо ведення в межах програми «Прискореної реабілітації після операції» (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS); згідно з цією програмою кожному хворому слід провести скринінг мальнутриції та, якщо пацієнт знаходиться в групі ризику, забезпечити додаткову нутритивну підтримку (Рекомендація C1-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — високий, консенсус).

Коментар. Сучасні хірургічні стандарти щодо онкологічних пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання, передбачають лікування згідно з програмою ERAS, метою якої є мінімізація стресу від оперативного втручання, підтримання нутритивного статусу, зменшення ускладнень і оптимізація показника одужання. Нутритивні складові ERAS — уникнення голодування, передопераційне навантаження рідиною й вуглеводами та відновлення перорального вживання їжі в перший післяопераційний день. Дані свідчать про те, що коли всі пацієнти отримують таку оптимізовану нутритивну й метаболічну допомогу, це сприяє мінімізації метаболічної відповіді на хірургічне втручання.

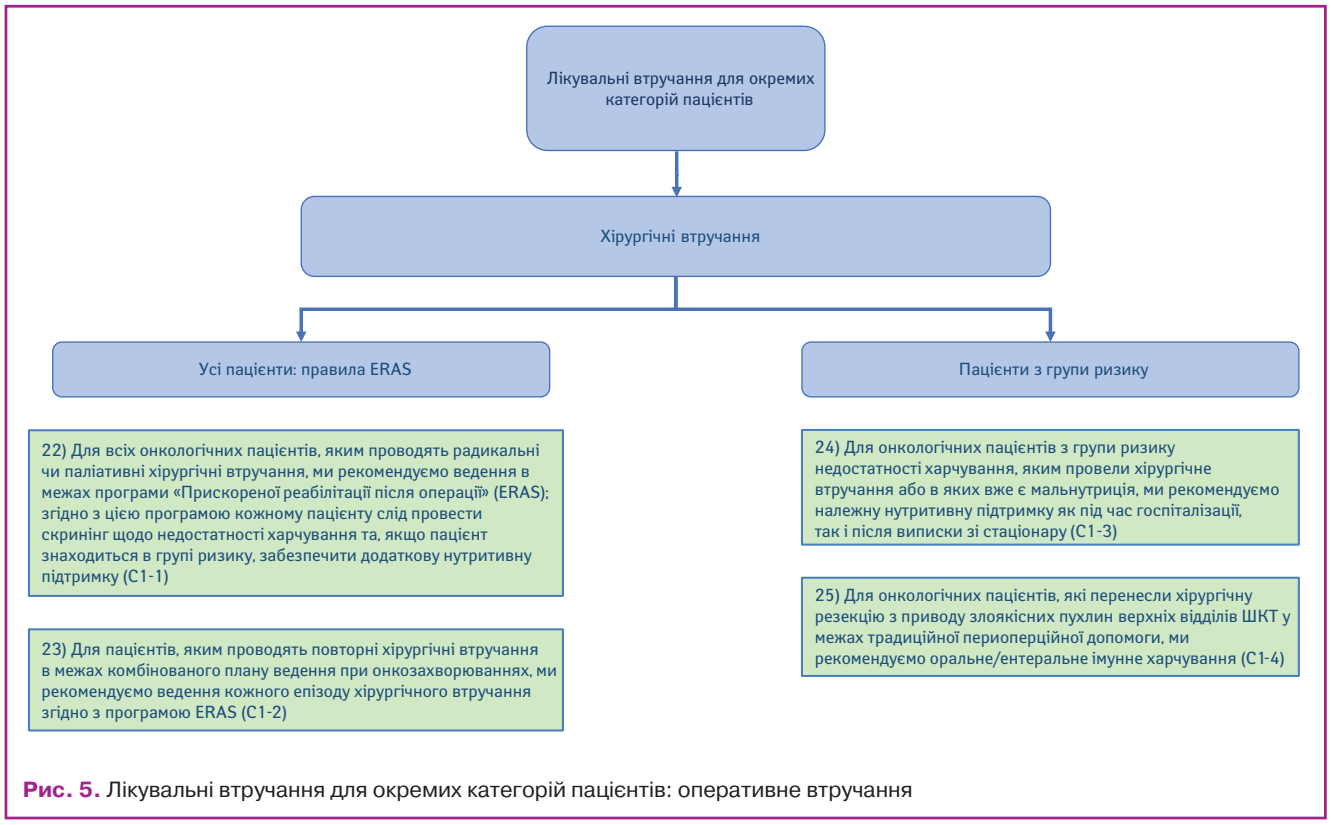


Рис. 5. Лікувальні втручання для окремих категорій пацієнтів: оперативне втручання

23) Для пацієнтів, яким проводять повторні хірургічні втручання в межах комбінованого плану ведення при онкозахворюваннях, ми рекомендуємо ведення кожного епізоду хірургічного втручання згідно з програмою ERAS (Рекомендація С1-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Пацієнти, яким надають допомогу в межах комбінованого плану ведення при онкозахворюваннях, мають особливий ризик прогресивного погіршення нутритивного статусу. З метою мінімізації покрокового погіршення нутритивного статусу під час такої складної протипухлинної терапії важливо мінімізувати нутритивний/метаболічний вплив повторних хірургічних втручань і вести кожен епізод оперативного втручання в контексті алгоритмів ERAS.

24) Для онкологічних пацієнтів з групи ризику мальнутриції, яким провели хірургічне втручання або в яких вже є мальнутриція, ми рекомендуємо належну нутритивну підтримку як під час госпіталізації, так і після виписки зі стаціонару (Рекомендація С1-3; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, консенсус).

Коментар. Для пацієнтів з групи помірного чи високого нутритивного ризику (особливо тих, хто переніс оперативне втручання з приводу злоякісних пухлин верхніх відділів ШКТ) слід розглянути можливість рутинної післяопераційної нутритивної підтримки (де можливо — пероральним або ентеральним шляхом), і слід зважити доцільність подовження такої підтримки, коли пацієнт виписується за місцем проживання [74, 75].

25) Для онкологічних пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію верхніх відділів ШКТ з приводу злоякісних пухлин в межах традиційної періопераційної допомоги, ми рекомендуємо оральне/ентеральне імунне харчування (аргінін, омега-3 жирні кислоти, нуклеотиди) (Рекомендація С1-4; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — високий, твердий консенсус).

Коментар. Онкологічні пацієнти зі злоякісними пухлинами верхніх відділів ШКТ, які вважаються хворими групи високого нутритивного ризику, мали менше ускладнень після застосування преопераційного ПХ [76]. Згодом було продемонстровано, що в онкологічних пацієнтів зі злоякісними пухлинами верхніх відділів ШКТ, яких вели згідно з традиційною схемою періопераційної допомоги, спостерігалося зменшення кількості післяопераційних інфекційних ускладнень у разі забезпечення так званого орального/ентерального «імуномодулювального харчування» в періопераційний період [77]. Термін «імуномодулювальне харчування», або «імунне харчування» означає вживання рідких сумішей, збагачених специфічними поживними речовинами (аргінін, омега-3 жирні кислоти, нуклеотиди).

2.2. Променева терапія (рис. 6).

26) Ми рекомендуємо під час променевої терапії, особливо що стосується променевої терапії голови та шиї, грудної клітки та ШКТ, забезпечити в першу чергу споживання достатньої кількості поживних речовин, застосовуючи індивідуальне консультування з приводу харчування та/або за допомогою ПДХ з метою уникнення погіршення нутритивного статусу, підтримання засвоєння їжі та уникнення переривання променевої терапії (Рекомендація С2-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, твердий консенсус).

Коментар. Променева терапія голови та шиї або стравоходу призводить до розвитку мукозиту, зниження засвоєння їжі та втрати маси тіла у майже 80% пацієнтів [78–89]. Променева терапія ділянки таза також пов'язана з виникненням симптомів з боку ШКТ у майже 80% пацієнтів [90]. З цих причин усі хворі, які отримують променеву терапію ШКТ або голови та шиї, повинні пройти ретельну оцінку харчування, належне консультування з приводу харчування та, за необхідності, нутритивну підтримку відповідно до симптомів і нутритивного статусу [23, 91]. Якщо є необхідність у нутритивній підтримці, її слід розпочати якнайшвидше, та якщо споживання калорій є недостатнім, рекомендується призначити ПДХ [80] або запропонувати ЕХ [79].

27) Ми рекомендуємо проводити скринінг на наявність дисфагії та лікувати цей стан, а також заохочувати та навчати пацієнтів того, як підтримувати їхню функцію ковтання під час ЕХ (Рекомендація С2-3; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Консенсусна група нещодавно рекомендувала проводити оцінку всіх пацієнтів з групи ризику на предмет по-

рушення функції ковтання до та під час лікування та регулярно під час подальшого спостереження, а також щодо належного призначення та нагляду за виконанням ковтальних вправ у всіх пацієнтів з дисфагією. Таким чином, слід регулярно проводити оцінку наявності та профілактики дисфагії, а також лікувальні втручання з цього приводу.

28) Ми рекомендуємо ЕХ за допомогою назогастрального або черезшкірного зонда (наприклад черезшкірні ендоскопічні гастростоми) при тяжкому мукозиті, індукованому променевою терапією, або при обструктивних пухлинах голови та шиї або грудної клітки (Рекомендація С2-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. У пацієнтів з обструктивними злоякісними пухлинами голови та шиї або стравоходу та за умови очікуваного тяжкого мукозиту ротової порожнини чи стравоходу, спричиненого опроміненням, існує високий ризик втрати маси тіла, зниження фізичної працездатності, дегідратації, зниження переносимості лікування та підвищений ризик вимушеного переривання лікування. У ситуаціях підвищеного ризику, наприклад, первинна локалізація пухлини в гіпофарингеальній ділянці, пухлина Т4, жіноча стать або комбінована радіохіміотерапія [92], проведення профілактичного ЕХ (на відміну від ЕХ, розпочатого після розвитку дисфагії) може підтримувати нутритивний статус і допомогти уникнути вимушених перерв у терапії. У декількох, здебільшого ретроспективних спостережних дослідженнях, відмічали збільшення маси тіла та нижчу частоту повторних госпіталізацій і вимушених перерв у лікуванні у пацієнтів, які отримували ранню терапію у порівнянні з пізнім початком або відсутністю ЕХ [79, 93]. ЧЕГ у порівнянні з гастростомами, введеними під радіологічним контролем, пов'язані з нижчим ризиком розвитку перитоніту та нижчою смертністю [94]. У порівнянні з назогастральними зондами ЧЕГ демонструють аналогічне підтримання маси тіла [95], нижчий ризик зміщення зонда [95], ймовірно, кращу якість життя [96], у той час як назогастральні зонди пов'язані з меншою дисфагією [95] та більш раннім відлученням після завершення променевої терапії [95]. Ризики пневмонії та інших інфекцій є подібними [95].

29) Ми не рекомендуємо застосування ПХ як загального лікування при променевій терапії, а лише у випадках, коли пероральне/ЕХ не є можливим, наприклад, при тяжкому променевому ентериті або синдромі мальабсорбції тяжкого ступеня (Рекомендація С2-6; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — помірний, консенсус).

Коментар. Променева терапія голови та шиї або ділянки таза пов'язана з виникненням симптомів з боку ШКТ і втратою маси тіла у майже 80% пацієнтів [81, 84, 97]. Застосування ПХ показане за відсутності достатньої оральної/ентеральної переносимості для споживання необхідної кількості калорій і поживних речовин. Те саме характерне і для хронічної тяжкої ентеральної непереносимості їжі (нудота, що не піддається лікуванню, блювання, біль у животі, синдром мальабсорбції або діарея), яку не можна побороти шляхом ЕХ. Кишкова недостатність розвивається приблизно у 5% пацієнтів [32], для яких домашнє ПХ є доцільним методом лікування, можливо, навіть кращим, ніж хірургічні інтервенції [98].

30) Існує недостатньо однозначних результатів клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування глутаміну з метою профілактики діареї/ентериту, стоматиту, езофагіту або токсичного впливу на шкіру, пов'язаних з опроміненням (Рекомендація С2-4; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Є певні докази потенційних сприятливих ефектів глутаміну щодо мукозиту та токсичних уражень шкіри, пов'язаних з опроміненням. У двох невеликих рандомізованих дослідженнях повідомлялося про те, що полоскання ротової порожнини глутаміном (16 г/добу; 17 пацієнтів) [99] або внутрішньовенне введення глутаміну (0,3 г/кг/добу; 29 пацієнтів) [100] порівняно з плацебо (хлорид натрію) знизили частоту, тяжкість і тривалість мукозиту, пов'язаного з опроміненням. Глутамін пов'язаний з вищою частотою рецидивів пухлин при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у пацієнтів [101]; таким чином, рекомендація щодо його застосування вимагає з'ясування питання безпечності його використання та надійніших даних щодо ефективності [102].

31) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати пробіотики з метою зменшення проявів діареї, пов'язаної з опроміненням (Рекомендація С2-5; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Існують дані про захисний ефект пробіотиків, проте через неоднорідність таких даних та обмежену якість

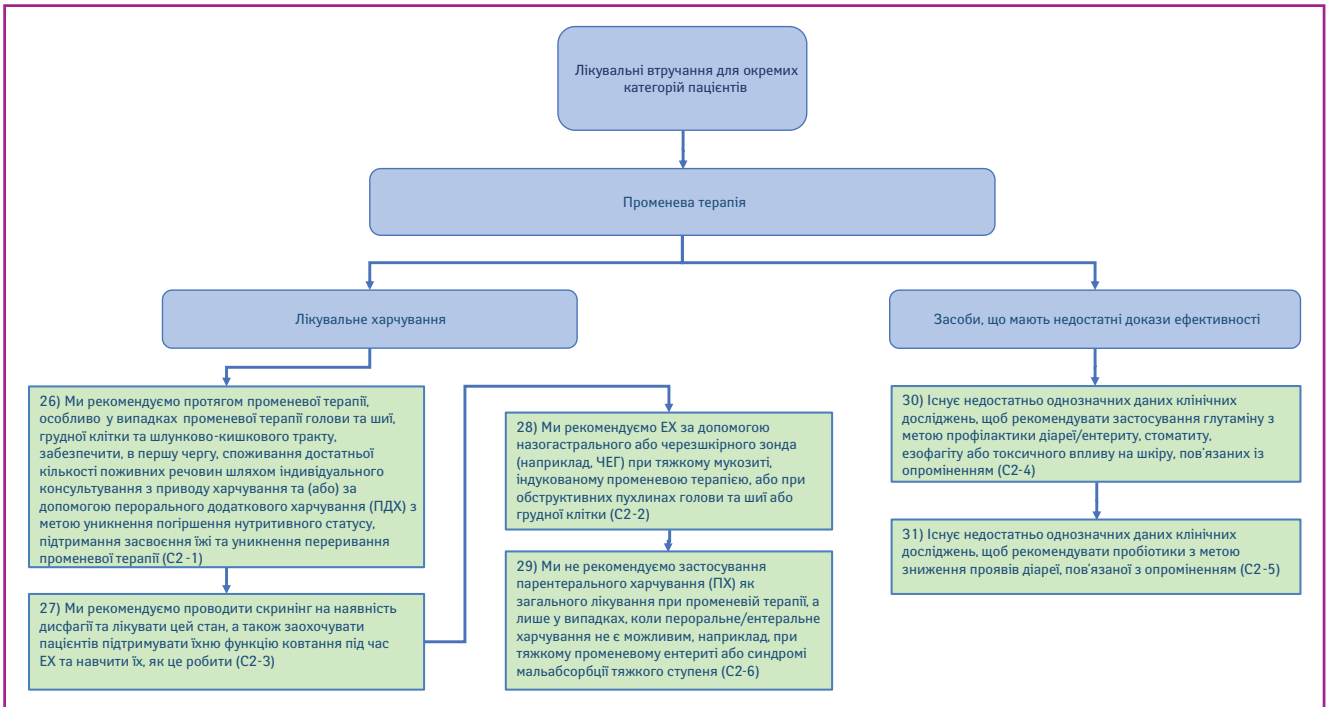


Рис. 6. Лікувальні втручання у пацієнтів, які отримують променеву терапію

досліджень надати рекомендацію неможливо. Окрім того, слід ретельно вивчити безпеку застосування пробіотиків перед тим, як ці препарати можна буде рекомендувати пацієнтам з ослабленим імунітетом [103–105].

2.3. Медична онкологія: радикальна або паліативна протипухлинна медикаментозна терапія (рис. 7).

32) Під час проведення протипухлинної медикаментозної терапії ми рекомендуємо забезпечити споживання достатньої кількості поживних речовин і підтримувати фізичну активність (Рекомендація С3-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — дуже низький, твердий консенсус).

Коментар. Втрата маси тіла — частий побічний ефект таргетної терапії, а застосування інгібіторів мультикінази часто призводить до атрофії скелетних м'язів [45]. Окрім цього, результати вказують на те, що низька м'язова маса є фактором ризику токсичності у цих пацієнтів [106]. Справді, стабілізація маси тіла в осіб з онкологічними захворюваннями ШКТ і легені корелює зі значним покращенням виживаності [107, 108]. Дотепер існує мало досліджень, які демонструють, чи пов'язано це зі споживанням достатньої кількості поживних речовин, чи із самим лише лікуванням з приводу раку.

33) Пацієнтам, які отримують радикальну протипухлинну медикаментозну терапію та в яких пероральне споживання їжі залишається на неналежному рівні, незважаючи на консультування та ПДХ, ми рекомендуємо додаткове ЕХ або, якщо цього недостатньо або неможливо застосувати, ПХ (Рекомендація С3-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — дуже низький, консенсус).

Коментар. Даних про дієтотерапію, проведену згідно з потребами в калоріях під час стандартної цитостатичної терапії, недостатньо. Дослідження, у яких порівнювали ЕХ і ПХ, продемонстрували, що ЕХ є виправданим і порівняно з ПХ може бути пов'язане з нижчою частотою виникнення нейтропенії [109].

34) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати додаткове застосування глутаміну під час стандартної цитотоксичної або таргетної терапії (Рекомендація С3-3; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Повідомлялося про сприятливий вплив перорального та парентерального додаткового застосування глутаміну при запаленні слизових оболонок, індукованих хіміотерапією [100], при блюванні, діареї [110, 111] та цитопенії [112]. У нещодавньому систематичному огляді, в якому проводився аналіз 15 проспективних і ретроспективних клінічних досліджень за участю онкологічних пацієнтів, які отримували хіміо-, променеву або комбіновану променеву та хіміотерапію [113], було показано, що в 11 з 15 цих досліджень повідомлялося про позитивний вплив перорального застосування глутаміну при мукозитах. Однак у 2 із 6 проспективних і плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях було виявлено позитивний ефект глутаміну, у той час як у 4 дослідженнях не спостерігалося жодного ефекту [113]. Зважаючи на неоднорідність цих даних і недостатністю кількість інформації про вплив глутаміну на ремісію пухлини, неможливо надати рекомендацію щодо його застосування з лікувальною метою.

2.4. Медична онкологія: високодозова хіміотерапія і ТГСК.

35) Під час інтенсивної хіміотерапії та після ТГСК ми рекомендуємо підтримувати фізичну активність і забезпечувати споживання достатньої кількості поживних речовин. Це може вимагати застосування ЕХ та/або ПХ (Рекомендація С4-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — дуже низький, твердий консенсус).

Коментар. Багато пацієнтів, направлені на аутологічну, особливо на алогенну ТГСК, на момент госпіталізації мають прояви недостатності харчування. Високодозова променева/хіміотерапія пов'язана з типовим спектром побічних ефектів, зокрема нудотою, блюванням, мукозитом, діареєю та інфекціями, також негативно впливає на переносимість їжі, та пацієнти втрачають масу тіла, особливо в перші 40 днів після госпіталізації [114]. Тому хворі повинні проходити скринінг і діагностику на предмет підозри або явної мальнутриції при госпіталізації, а після — щотижня спостерігатися під час ТГСК з приводу споживання достатньої кількості поживних речовин, метаболізму та фізичної активності. У разі виявлення дефіциту слід розпочати ранню нутритивну підтримку, що включає консультування, ПДХ, ЕХ та/або ПХ, з метою уникнення або мінімізації подальшої втрати маси тіла або клітинної маси організму.

При ПХ можливі певні переваги за рахунок можливості застосування специфічних сумішей для лікувального хар-

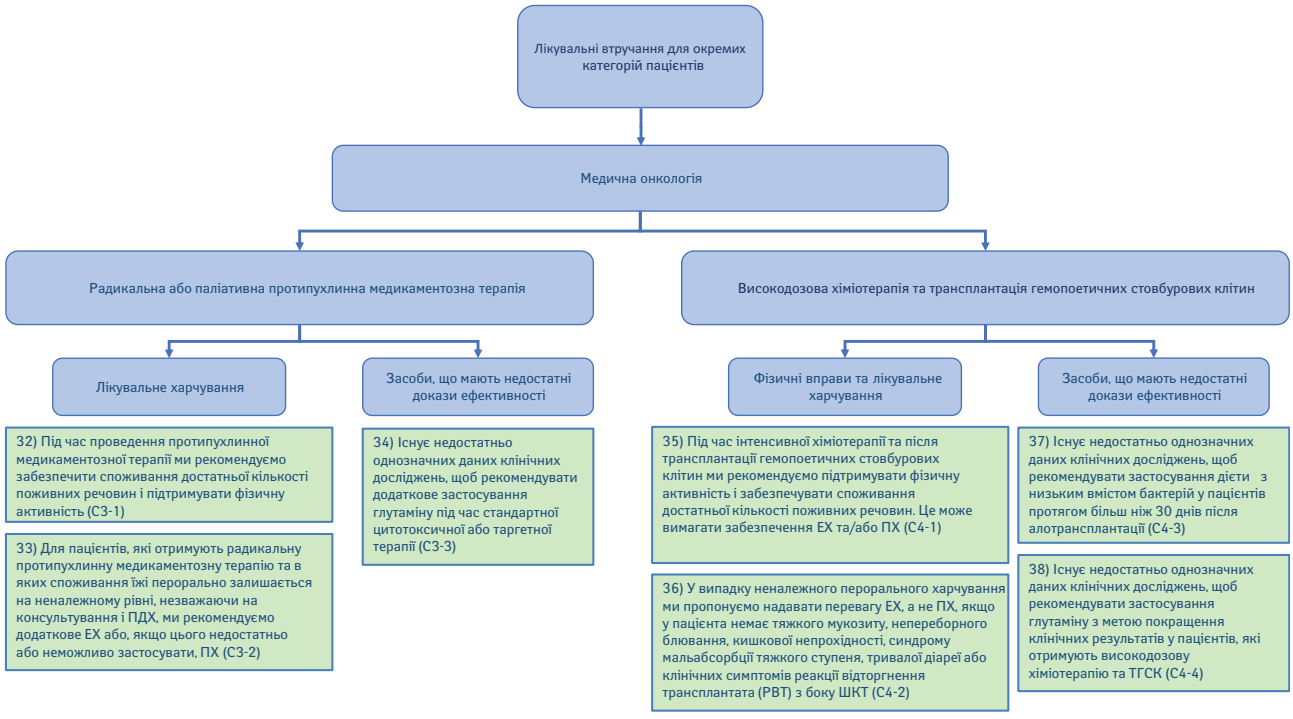


Рис. 7. Лікувальні втручання в онкологічних пацієнтів

чування. У пацієнтів, яким проводять алотрансплантацію кісткового мозку при гемобластозах, спостерігалося зниження частоти летальних гострих реакцій відторгнення трансплантата при ПХ з високим вмістом довголанцюгових жирних кислот [115].

Оскільки за виникнення м'язової слабкості й втрату м'язової маси відповідають численні фактори (фонове злоякісне захворювання, терапія перед проведенням ТГСК, іммобілізація під час ТГСК і побічні ефекти медикаментозної терапії, наприклад, кортикостероїдами, рекомендовано заохочувати пацієнтів до м'язових тренувань, а також до підвищення їхньої фізичної активності перед, під час і після ТГСК [116, 117].

36) У випадку неналежного перорального харчування ми пропонуємо надавати перевагу ЕХ, а не ПХ, якщо у пацієнта немає тяжкого мукозиту, невпинного блювання, кишкової непрохідності, синдрому мальабсорбції тяжкого ступеня, тривалої діареї або клінічних симптомів реакції відторгнення трансплантата з боку ШКТ (Рекомендація С4-2; сила рекомендації — слабка, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Лікувальне харчування показане пацієнтам, які не можуть належним чином харчуватися пероральним шляхом. Якщо немає тяжких ушкоджень кишкового тракту, перевагу зазвичай слід надавати ЕХ. Декілька нещодавніх досліджень свідчать на підтримку ЕХ перед ПХ при алогенній ТГСК [118]. Дані демонструють тенденцію до меншої кількості ускладнень при використанні ЕХ у порівнянні з парентеральним під час процедури, особливо що стосується інфекційних ускладнень [118]. Після аутологічної ТГСК ПХ може бути необхідною тільки в невеликій кількості випадків. Після алогенної ТГСК ПХ буде необхідним частіше та впродовж більш тривалих періодів часу внаслідок розвитку тяжких токсичних мукозитів, інфекцій ШКТ і реакцій відторгнення трансплантата.

37) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування дієти з низьким вмістом бактерій у пацієнтів протягом більш ніж 30 днів після алотрансплантації (Рекомендація С4-3; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Через тяжку, а іноді і тривалу імуносупресію внаслідок хіміотерапії існує ризик харчових інфекцій. У 1980-х роках застосування нейтропенічних дієт після ТГСК було впроваджене з метою профілактики інфекцій, зумовлених мікроорганізмами, які населяють ШКТ [119]. У нещодавньому Кокранівському огляді було проаналізовано 619 досліджень, у яких вивчали вплив дієти з низьким вмістом бактерій під час нейтропенії, зумовленої хіміотерапією, проте серед цих випробувань було тільки 3 РКД, кожне з яких мало методологічні обмеження, та в жодному з них не враховували постнейтропенічну фазу [120]. Автори дійшли висновку про відсутність доказів на підтримку використання дієти з низьким вмістом бактерій для профілактики інфекцій і пов'язаних клінічних результатів [120].

38) Існує недостатньо однозначних даних клінічних досліджень, щоб рекомендувати застосування глутаміну з метою покращення клінічних результатів у пацієнтів, які отримують високодозову хіміотерапію і ТГСК (Рекомендація С4-4; сила рекомендації — відсутня, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Деякі поживні речовини, такі як глутамін, можуть мати вплив на фізіологічні механізми, та їх застосування було запропоноване з метою захисту слизової оболонки кишечнику від агресивного впливу хіміотерапії та променевої терапії, підтримки відновлення кровотворної та імунної систем після циторедуктивних видів лікування, оптимізації азотного балансу та синтезу білків м'язів, а також для покращення функціонування антиоксидантних систем [121]. В одному РКД, в якому порівнювали ефекти ПХ, збагаченого глутаміном, з ПХ без глутаміну у пацієнтів після аутотрансплантації, повідомлялося про тяжчі випадки оральних мукозитів і вищу частоту рецидивів у групі застосування глутаміну [101]. Упродовж останніх років було опубліковано результати тільки одного РКД за участю 120 дітей з гематологічними злоякісними захворюваннями та після ТГСК, у якому порівнювали збагачення

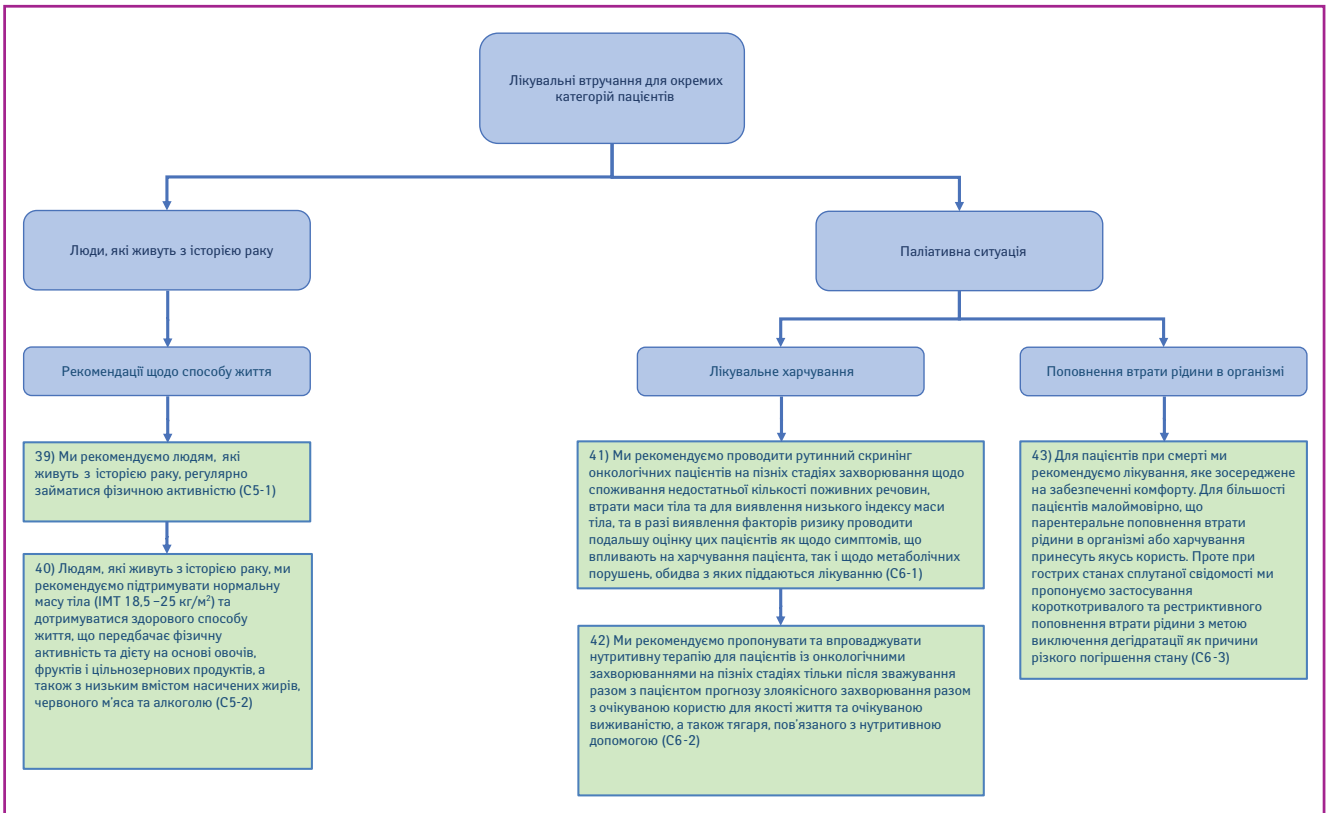


Рис. 8. Лікувальні втручання у людей, які живуть з історією раку, та у пацієнтів з онкозахворюваннями на пізніх стадіях

ПХ глутаміном зі стандартним ПХ, що не впливало на тяжкість чи тривалість мукозиту, приживлення, реакцію відторгнення трансплантата, частоту рецидивів чи смертність [122]. Виходячи з цієї інформації, використання глутаміну після ТГСК не рекомендується.

2.5. Люди, що живуть з історією раку (рис. 8).

39) Ми рекомендуємо людям, які живуть з історією раку, регулярно займатися фізичною активністю (Рекомендація С5-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Існує потужне теоретичне підґрунтя для рекомендацій людям, які живуть з історією раку, займатися фізичною активністю. Фізична активність — це ефективна стратегія для покращення аеробної здатності, фізичної форми та функціонального статусу у людей, які живуть з історією раку [43, 123, 124] (РКД і метааналіз; високий рівень доказовості). Декілька спостережних досліджень продемонстрували, що фізична активність пов'язана зі зниженням частоти рецидивів і смертності серед людей, які живуть з історією раку грудної залози та товстого кишечнику, однак на цей момент недостатньо доказів взаємозв'язку між фізичною активністю та смертністю у людей, які живуть з історією інших видів раку [125–127] (загальна виживаність: низький рівень доказовості). Попередні результати рандомізованих досліджень фізичної активності вказують на сприятливі зміни рівня циркулюючого інсуліну, метаболічних процесів за участю інсуліну та показників запалення [127].

40) Людям, які живуть з історією раку, ми рекомендуємо підтримувати нормальну масу тіла (ІМТ 18,5–25 кг/м^2) та дотримуватися здорового способу життя, що передбачає фізичну активність та дієту на основі овочів, фруктів і цільнозернових продуктів і з низьким вмістом насичених жирів, червоного м'яса та алкоголю (Рекомендація С5-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Люди, які живуть з історією раку, повинні прагнути підтримувати нормальну масу тіла та уникати надмірного її збільшення впродовж життя, дотримуючись збалансованого споживання калорій та фізичної активності. Люди, які живуть з історією раку та мають надмірну масу тіла чи ожиріння, повинні намагатися знизити масу тіла, бажано досягаючи здорового ІМТ. Ожиріння та метаболічний синдром можуть бути незалежними факторами ризику рецидиву та зниження виживаності в онкологічних пацієнтів з раком грудної залози та шлунка [128]. Високий вміст червоного м'яса в раціоні (яловичина, свинина, баранина) пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози [129] та загальної смертності від злоякісних захворювань [130]. Невідомо, чи рослинна дієта впливає на частоту рецидивів злоякісного захворювання, зокрема, споживання овочів і фруктів обмежено захищає від злоякісних захворювань, пов'язаних з курінням або вживанням алкоголю [131]. Тому людям, які живуть з історією раку, слід рекомендувати дієту з високим вмістом фруктів та овочів. Pierce та співавтори повідомляли про зниження частоти рецидивів раку грудної залози лише у тих жінок, раціон яких містив велику кількість рослинної їжі в поєднанні з регулярною помірною фізичною активністю, порівняно з жінками з нижчою фізичною активністю та/або споживанням меншої кількості овочів і фруктів [132].

2.6. Пацієнти з онкозахворюваннями на пізніх стадіях, які не отримують протипухлинну терапію (паліативна ситуація).

41) Ми рекомендуємо проводити рутинний скринінг онкологічних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання щодо споживання недостатньої кількості поживних речовин, втрати маси тіла і для виявлення низького ІМТ та в разі визначення факторів ризику проводити подальшу оцінку цих хворих як щодо симптомів, які впливають на харчування пацієнта, так і щодо метаболічних порушень, обидва з яких піддаються лікуванню (Рекомендація С6-1; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Очікувана тривалість життя онкологічних пацієнтів на пізніх стадіях захворювання становить від кількох місяців до декількох років. У цих хворих дефіцити в нутритивному статусі можуть негативно впливати на їх функціональну спроможність, якість життя, переносимість протипухлинної терапії та виживаність. У пацієнтів з коротшим очікуваним терміном виживаності полегшення симптомів, що впливають на харчування, може зменшити тягар захворювання [133]. Рекомендовано не припиняти скринінг і оцінку осіб з онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях, як описано в розділі 1.1.

42) Ми рекомендуємо пропонувати та впроваджувати нутритивні інтервенції для пацієнтів з онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях тільки після зважування разом з хворим прогнозу злоякісного захворювання з очікуваною користю для якості життя та очікуваної виживаності, а також тягаря, пов'язаного з лікувальним харчуванням (Рекомендація С6-2; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, консенсус).

Коментар. Слід ретельно зважити переваги нутритивної підтримки у пацієнтів з онкологічними захворюваннями на пізніх стадіях, враховуючи всі відповідні аспекти, зокрема прогноз онкологічного захворювання [134, 135]. Очікувана виживаність має найважливіше значення. Якщо очікувана виживаність становить декілька місяців або років, нутритивну підтримку слід призначити з метою забезпечення належного споживання калорій та білків, зменшення проявів метаболічних порушень та підтримки адекватного функціонального статусу та суб'єктивної якості життя. Якщо пацієнт із цієї прогностичної групи не здатний споживати їжу, лікувальне харчування може покращити виживаність [32], але рівень доказовості — слабкий (Tobberup R. et al., 2019). Якщо очікувана виживаність коливається в межах від одного до декількох тижнів, втручання мають бути неінвазивними та, перш за все, спрямованими на психосоціальну та екзистенційну підтримку. Пацієнтам з порівняно сприятливим прогнозом та очікуваною загальною виживаністю мінімум декілька місяців [135], а також особам з низькою активністю пухлини та відсутністю запальної реакції (С-реактивний білок <10 мг/дл) [134] слід надати належне консультування та підтримку з приводу харчування, зокрема перорального, ентерального чи, якщо необхідно, ПХ або їх комбінації. Функціональний статус не повинен впливати на прийняття рішення щодо нутритивної підтримки у цих хворих, якщо функціональний статус вважається низьким через споживання недостатньої кількості поживних речовин і не дуже швидке прогресування захворювання. Пацієнти, у яких, незважаючи на онкотерапію, відмічають швидке прогресування захворювання, активне системне запалення та (або) функціональний статус ⩾3 за Шкалою східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), з меншою імовірністю отримають користь від нутритивної підтримки. Існує розуміння, що лікувальне харчування без урахування можливих негативних наслідків у всіх хворих, які отримують протипухлинну терапію, загалом пов'язане з більшою шкодою, ніж користю [136, 137].

43) Для пацієнтів при смерті ми рекомендуємо лікування, яке зосереджене на забезпеченні комфорту. Для більшості пацієнтів малоймовірно, що парентеральне поповнення втрати рідини в організмі або харчування принесуть якусь користь. Проте при гострих станах сплутаної свідомості ми пропонуємо застосування короткотривалої та рестриктивної гідратації з метою виключення дегідратації як причини різкого погіршення (Рекомендація С6-3; сила рекомендації — сильна, рівень доказовості — низький, твердий консенсус).

Коментар. Користь від нутритивної підтримки протягом останніх тижнів життя відсутня або дуже незначна, оскільки вона жодним чином не покращить функціональний статус або комфорт пацієнта. Навпаки, протягом гіперметаболізму на термінальних стадіях нормальна кількість калорій та поживних речовин може бути надлишковою, що спричиняє метаболічний дистрес. І все ж, не так рідко родичі та особи,

які здійснюють догляд за пацієнтом, можуть вимагати призначення нутритивної підтримки або поповнення втрати рідини для пацієнтів на термінальних стадіях захворювання [138]. Хворим, членам сім'ї та особам, які здійснюють догляд за пацієнтом, обов'язково слід пояснити, що метою є комфорт, а також пояснити та розповісти про переваги й недоліки продовження лікувального харчування [139]. Пацієнти, які перебувають на межі смерті, рідко відчувають голод, і вживання мінімальної кількості улюбленої їжі забезпечує належний комфорт [140]. Якщо хворого було охарактеризовано як людину на межі смерті, але він перебуває у свідомості та відчуває голод, можливо, такий діагноз було встановлено неправильно. У таких випадках слід провести повторну оцінку пацієнта, оскільки йому може знадобитися лікування. Рутинне поповнення втрати рідини не продемонструвало жодних покращень [138] або тільки обмежені ефекти [139, 141] стосовно симптомів і якості життя в онкологічних хворих, які перебувають на межі смерті [139, 141, 142]. У пацієнтів, які перебувають на межі смерті, для покращення або підтримання свідомості можна спробувати парентеральне поповнення втрати рідини. Його не слід застосовувати для полегшення симптомів спраги або сухості в роті (часто спричинені лікарськими засобами, такими як опіоїди) [139]; для полегшення симптомів у цих пацієнтів ефективними є заходи з догляду за порожниною рота [140].

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Подяка. Цю настанову було розроблено за підтримки ESPEN, EPAAC та UEG.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition, 40*(2021), 2898–2913. doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005 0261-5614.

2. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, *36*, 11–48. doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015.

3. Preiser, J.-C., & Schneider, S. M. (2011). ESPEN disease-specific guideline framework. *Clinical Nutrition*, *30*(5), 549–552. doi: 10.1016/j.clnu.2011.07.006.

4. Knox, L. S., Crosby, L. O., Feurer, I. D., Buzby, G. P., Miller, C. L., & Mullen, J. L. (1983). Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Annals of Surgery*, *197*(2), 152–162. doi: 10.1097/00000658-198302000-00006.

5. Bosaeus, I., Daneryd, P., Svanberg, E., & Lundholm, K. (2001). Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *International Journal of Cancer*, *93*(3), 380–383. doi: 10.1002/ijc.1332.

6. Cao, D. X., Wu, G. H., Zhang, B., Quan, Y. J., Wei, J., Jin, H., ... Waitzberg, D. L. (2010). Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clinical Nutrition*, *29*, 72–77. doi: 10.1016/j.nut.2022.111740.

7. Gibney, E., Elia, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P., & Jennings, G. (1997). Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism*, *46*, 412–417. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90140-2.

8. Moses, A. W., Slater, C., Preston, T., Barber, M. D., & Fearon, K. C. (2004). Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *British Journal of Cancer*, *90*, 996–1002. doi: 10.1038/sj.bjc.6601620.

9. MacDonald, A. J., Johns, N., Stephens, N., Greig, C., Ross, J. A., Small, A. C., ... Preston, T. (2015). Habitual Myofibrillar Protein Synthesis Is Normal in Patients with Upper GI Cancer Cachexia. *Clinical Cancer Research*, *21*, 1734–1740. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2004.

10. Deutz, N. E., Safar, A., Schutzler, S., Memelink, R., Ferrando, A., Spencer, H., ... Wolfe, R. R. (2011). Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clinical Nutrition*, *30*, 759–768. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.008.

11. Hunter, D. C., Weintraub, M., Blackburn, G. L., & Bistrian, B. R. (1989). Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *British Journal of Surgery*, *76*, 149–153. doi: 10.1002/bjs.1800760215.

12. Tayek, J. A., Bistrian, B. R., Hehir, D. J., Martin, R., Moldawer, L. L., & Blackburn, G. L. (1986). Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer*, *58*(1), 147–157. doi: 10.1002/1097-0142(19860701)58:1<147::aid-cncr2820580126>3.0.co;2-i.

13. Horneber, M., Bueschel, G., Dennert, G., Less, D., Ritter, E., & Zwahlen, M. (2012). How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integrative Cancer Therapies*, *11*(3), 187–203. doi: 10.1177/1534735411423920.

14. Łuczyńska, A., Kaaks, R., Rohrmann, S., Becker, S., Linseisen, J., Buijsse, B., ... Nieters, A. (2013). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *98*(3), 827–838. doi: 10.3945/ajcn.112.054676.

15. Bolland, M. J., Grey, A., Gamble, G. D., & Reid, I. R. (2014). The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, *2*(4), 307–320. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2.

16. Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, *2*(4), 76–89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.

17. Wang, L., Sesso, H. D., Glynn, R. J., Christen, W. G., Bubes, V., Manson, J. E., ... Gaziano, J. M. (2014). Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(3), 915–923. doi: 10.3945/ajcn.114.085480.

18. Klein, E. A., Thompson, I. M., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., Goodman, P. J., ... Baker, L. H. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, *306*(14), 1549–1556. doi: 10.1001/jama.2011.1437.

19. Waterhouse, C., & Kemperman, J. H. (1971). Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Research*, *31*, 1273–1278.

20. Körber, J., Pricelius, S., Heidrich, M., & Müller, M. J. (1999). Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patients with normal body weight. *European Journal of Clinical Nutrition*, *53*(9), 740–745. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600843.

21. Baldwin, C., Spiro, A, Ahern, R., & Emery, P. W. (2012). Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(5), 371–385. doi: 10.1093/jnci/djr556.

22. Bourdel-Marchasson, I., Blanc-Bisson, C., Doussau, A., Germain, C., Blanc, J. F., Dauba, J., ... Fonck, M. (2014). Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One, 9*(9), e108687. doi: 10.1371/journal.pone.0108687.

23. Langius, J. A., Zandbergen, M. C., Eerenstein, S. E., van Tulder, M. W., Leemans, C. R., Kramer, M. H., ... Weijs, P. J. (2013). Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clinical Nutrition*, *32*(5), 671–678. doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.012.

24. Baldwin, C., Spiro, A., McGough, C., Norman, A. R., Gillbanks, A., Thomas, K., ... Andreyev, H. J. (2011). Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *24*(5), 431–440. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01189.x.

25. Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P., & Schaefer, E. J. (2005). Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*, *293*(1), 43–53. doi: 10.1001/jama.293.1.43.

26. Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., ... Steinbach, J. P. (2014). ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology*, *44*(6), 1843–1852. doi: 10.3892/ijo.2014.2382.

27. Schmidt, M., Pfetzer, N., Schwab, M., Strauss, I., & Kämmerer, U. (2011). Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition & Metabolism*, *8*(1), 54. doi: 10.1186/1743-7075-8-54.

28. de Groot, S., Vreeswijk, M. P., Welters, M. J., Gravesteijn, G., Boei, J. J., Jochems, A., ... Kroep, J. R. (2015). The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*, *15*, 652. doi: 10.1038/s41467-020-16138-3.

29. Safdie, F. M., Dorff, T., Quinn, D., Fontana, L., Wei, M., Lee, C., Cohen, P., & Longo, V. D. (2009). Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany N Y)*, *1*(12), 988–1007. doi: 10.18632/aging.100114.

30. Corry, J., Poon, W., McPhee, N., Milner, A., Cruickshank, D., Porceddu, S., ... Peters, L. J. (2008). Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, *52*(5), 503–510. doi: 10.1111/j.1440-1673.2008.02003.x.

31. Nugent, B., Parker, M. J., & McIntyre, I. A. (2010). Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *23*, 277–284. doi: 10.1111/j.1365-277X.2010.01047.x.

32. Bozzetti, F., Santarpia, L., Pironi, L., Thul, P., Klek, S., Gavazzi, C., ... Mariani, L. (2014). The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Annals of Oncology*, *25*, 487–493. doi: 10.1093/annonc/mdt549.

33. Brennan, M. F., Pisters, P. W., Posner, M., Quesada, O., & Shike, M. (1994). A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Annals of Surgery*, *220*(4), 436–441. doi: 10.1097/00000658-199410000-00003.

34. Scolapio, J. S., Ukleja, A., Burnes, J. U., & Kelly, D. G. (2002). Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *American Journal of Gastroenterology*, *97*, 662–666. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05546.x.

35. Sheth, C. H., Sharp, S., & Walters, E. R. (2013). Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *26*(5), 421–428. doi: 10.1111/jhn.12029.

36. Staun, M., Hebuterne, X., Shaffer, J., Haderslev, K. V., Bozzetti, F., Pertkiewicz, M., ... Pironi, L. (2007). Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and management. *Dynamic medicine*, *6*, 7. doi: 10.1186/1476-5918-6-7.

37. Orrevall, Y., Tishelman, C., Permert, J., & Lundström, S. (2013). A national observational study of the prevalence and use of enteral tube feeding, parenteral nutrition and intravenous glucose in cancer patients enrolled in specialized palliative care. *Nutrients*, 5, 267–282. doi: 10.3390/nu5010267.

38. Ruggeri, E., Agostini, F., Fettucciari, L., Giannantonio, M., Pironi, L., & Pannuti, F. (2013). Home artificial nutrition in advanced cancer patients. *Tumori*, *99*(2), 218–224. doi: 10.1177/030089161309900216.

39. Fan, B. G. (2007). Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *31*(6), 508–510. doi: 10.1177/0148607107031006508.

40. Lowe, S. S., Watanabe, S. M., & Courneya, K. S. (2009). Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *Journal of Supportive Oncology*, *7*(1), 27–34.

41. Oldervoll, L. M., Loge, J. H., Lydersen, S., Paltiel, H., Asp, M. B., Nygaard, U. V., ... Kaasa, S. (2011). Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist*, *16*(11), 1649–1657. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0133.

42. Fong, D. Y., Ho, J. W., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S., ... Cheng, K. K. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, *344*, e70. doi: 10.1136/bmj.e70.

43. Speck, R. M., Courneya, K. S., Mâsse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic

review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*, *4*(2), 87–100. doi: 10.1007/s11764-009-0110-5.

44. Stene, G. B., Helbostad, J. L., Balstad, T. R., Riphagen, I. I., Kaasa, S., & Oldervoll, L. M. (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment--a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *88*, 573–593. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.001.

45. Antoun, S., Birdsell, L., Sawyer, M. B., Venner, P., Escudier, B., & Baracos, V. E. (2010). Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1054–1060. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9730.

46. Awad, S., Tan, B. H., Cui, H., Bhalla, A., Fearon, K. C., Parsons, S. L., & Lobo, D. N. (2012). Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clinical Nutrition*, *31*(1), 74–77. doi: 10.1016/j.clnu.2011.08.008.

47. Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., & Evans, W. J. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*, *297*, 1772–1774. doi: 10.1001/jama.297.16.1772-b.

48. Moertel, C. G., Schutt, A. J., Reitemeier, R. J., & Hahn, R. G. (1974). Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*, *33*, 1607–1609. doi: 10.1002/1097-0142(197406)33:6<1607::aid-cncr2820330620>3.0.co;2-v.

49. Maltoni, M., Nanni, O., Scarpi, E., Rossi, D., Serra, P., & Amadori, D. (2001). High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Annals of Oncology*, *12*(3), 289–300. doi: 10.1023/a:1011156811739.

50. Ruiz Garcia, V., López-Briz, E., Carbonell Sanchis, R., Gonzalvez Perales, J. L., & Bort-Marti, S. (2013). Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*, Cd004310. doi: 10.1002/14651858.CD004310.pub3.

51. Yavuzsen, T., Davis, M. P., Walsh, D., LeGrand, S., & Lagman, R. (2005). Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *Journal of Clinical Oncology*, *23*, 8500–8511. doi: 10.1200/JCO.2005.01.8010.

52. Dewey, A., Baughan, C., Dean, T, Higgins, B, & Johnson, I. (2007). Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2007*, Cd004597. doi: 10.1002/14651858.CD004597.pub2.

53. Colomer, R., Moreno-Nogueira, J. M., García-Luna, P. P., García-Peris, P., García-de-Lorenzo, A., Zarazaga, A., ... Casimiro, C. (2007). N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition*, 97, 823–831. doi: 10.1017/S000711450765795X.

54. de Aguiar Pastore Silva, J., Emilia de Souza Fabre, M., & Waitzberg, D. L. (2015). Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical Nutrition*, *34*, 359–366. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.005.

55. Ghoreishi, Z., Esfahani, A., Djazayeri, A., Djalali, M., Golestan, B., Ayromlou, H., ... Darabi, M. (2012). Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer*, *12*, 355. doi: 10.1186/1471-2407-12-355.

56. Sánchez-Lara, K., Turcott, J. G., Juárez-Hernández, E., Nuñez-Valencia, C., Villanueva, G., Guevara, P., ... Arrieta, O. (2014). Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clinical Nutrition*, *33*, 1017–1023. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.006.

57. Bruera, E., Strasser, F., Palmer, J. L., Willey, J., Calder, K., Amyotte, G., ... Baracos, V. (2003). Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, *21*, 129–134. doi: 10.1200/JCO.2003.01.101.

58. Del Fabbro, E., Hui, D., Dalal, S., Dev, R., Nooruddin, Z. I., & Bruera, E. (2011). Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *Journal of Palliative Medicine*, *14*, 1004–1008. doi: 10.1089/jpm.2011.0098.

59. Bruera, E., Belzile, M., Neumann, C., Harsanyi, Z., Babul, N., & Darke, A. (2000). A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *19*, 427–435. doi: 10.1016/s0885-3924(00)00138-x.

60. Bruera, E. D., Maceachern, T. J., Spachynski, K., Legatt, D. F., MacDonald, R. N., Babul, N., ... Darke, A. C. (1994). Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer*, *74*, 3204–3211. doi: 10.1002/1097-0142(19941215)74:12<3204::aid-cncr2820741220>3.0.co;2-g.

61. Winter, A., MacAdams, J., & Chevalier, S. (2012). Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clinical Nutrition*, *31*, 765–773. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.003.

62. Lundholm, K., Körner, U., Gunnebo, L., Sixt-Ammilon, P., Fouladiun, M., Daneryd, P., ... Bosaeus, I. (2007). Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clinical Cancer Research*, *13*, 2699–2706. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2720.

63. Berk, L., James, J., Schwartz, A., Hug, E., Mahadevan, A., Samuels, M., & Kachnic, L. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*, *16*, 1179–1188. doi: 10.1007/s00520-008-0403-7.

64. Lai, V., George, J., Richey, L., Kim, H. J., Cannon, T., Shores, C., ... Couch, M. (2008). Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*, *30*, 67–74. doi: 10.1002/hed.20662.

65. Madeddu, C., Dessì, M., Panzone, F., Serpe, R., Antoni, G., Cau, M. C., ... Mantovani, G. (2012). Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clinical Nutrition*, *31*, 176–182. doi: 10.1016/j.clnu.2011.10.005.

66. McMillan, D. C., Wigmore, S. J., Fearon, K. C., O'Gorman, P., Wright, C. E., & McArdle, C. S. (1999). A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *British Journal of Cancer*, *79*, 495–500. doi: 10.1038/sj.bjc.6690077.

67. Reid, J., Mills, M., Cantwell, M., Cardwell, C. R., Murray, L. J., & Donnelly, M. (2012). Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2012*, Cd008664. doi: 10.1002/14651858.CD008664.pub2.

68. Solheim, T. S., Fearon, K. C., Blum, D., & Kaasa, S. (2013). Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncologica*, *52*, 6–17. doi: 10.3109/0284186X.2012.724536.

69. Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., ... Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of Clinical Oncology*, *24*, 3394–3400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847.

70. Brisbois, T. D., de Kock, I. H., Watanabe, S. M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D. C., Chasen, M., ... Wismer, W. V. (2011). Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology*, *22*, 2086–2093. doi: 10.1093/annonc/mdq727.

71. Burney, B. O., Hayes, T. G., Smiechowska, J., Cardwell, G., Papusha, V., Bhargava, P., ... Garcia, J. M. (2012). Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *97*, 700–709. doi: 10.1210/jc.2011-2387.

72. Chlebowski, R. T., Herrold, J., Ali, I., Oktay, E., Chlebowski, J. S., Ponce, A. T., ... Block, J. B. (1986). Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, *58*, 183–186. doi: 10.1002/ 1097-0142(19860701) 58:1<183::aid-cncr2820580131>3.0.co;2-3.

73. Loprinzi, C. L., Kugler, J. W., Sloan, J. A., Mailliard, J. A., Krook, J. E., Wilwerding, M. B., ... Christensen, B. J. (1999). Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *Journal of Clinical Oncology*, *17*, 3299–3306. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3299.

74. Beattie, A. H., Prach, A. T., Baxter, J. P., & Pennington, C. R. (2000). A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut*, *46*, 813–818. doi: 10.1136/gut.46.6.813.

75. Mortensen, K., Nilsson, M., Slim, K., Schäfer, M., Mariette, C., Braga, M., ... Lassen, K. (2014). Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *British Journal of Surgery*, 101, 209–229. doi: 10.1002/bjs.9582.

76. Group VATPNCS (1991). Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *The New England Journal of Medicine*, *325*, 525–532. doi: 10.1056/NEJM199108223250801.

77. Marimuthu, K., Varadhan, K. K., Ljungqvist, O., & Lobo, D. N. (2012). A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Annals of Surgery*, *255*, 1060–1068. doi: 10.1097/SLA.0b013e318252edf8.

78. Bozzetti, F., Cozzaglio, L., Gavazzi, C., Bidoli, P., Bonfanti, G., Montalto, F., ... Zucali, R. (1998). Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori*, *84*, 681–686. doi: 10.1177/030089169808400614.

79. Fietkau, R., Iro, H., Sailer, D., & Sauer, R. (1991). Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res*, *121*, 269–282. doi: 10.1007/978-3-642-84138-5_31.

80. Isenring, E. A., Capra, S., & Bauer, J. D. (2004). Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *British Journal of Cancer*, *91*, 447–452. doi: 10.1038/sj.bjc.6601962.

81. Lee, J. H., Machtay, M., Unger, L. D., Weinstein, G. S., Weber, R. S., Chalian, A. A., ... Rosenthal, D. I. (1998). Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. Archives of Otorhinolaryngology-*Head & Neck Surgery*, *124*, 871–875. doi: 10.1001/archotol.124.8.871.

82. Nayel, H., el-Ghoneimy, E., & el-Haddad, S. (1992). Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition*, *8*, 13–18.

83. Nugent, B., Lewis, S., & O'Sullivan, J. M. (2013). Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*, Cd007904. doi: 10.1002/14651858.CD007904.pub3.

84. Odelli, C., Burgess, D., Bateman, L., Hughes, A., Ackland, S., Gillies, J., ... Collins, C. E. (2005). Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clinical Oncology*, *17*, 639–645. doi: 10.1016/j.clon.2005.03.015.

85. Paccagnella, A., Morello, M., Da Mosto, M. C., Baruffi, C., Marcon, M. L., Gava, A., ... Marchiori, C. (2010). Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer*, *18*, 837–845. doi: 10.1007/s00520-009-0717-0.

86. Thiel, H. J., Fietkau, R., & Sauer, R. (1988). Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Research*, *108*, 205–226. doi: 10.1007/978-3-642-82932-1_27.

87. Tyldesley, S., Sheehan, F., Munk, P., Tsang, V., Skarsgard, D., Bowman, C. A., ... Hobenshield, S. E. (1996). The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology — Biology — Physics*, *36*, 1205–1209. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00434-8.

88. van den Berg, M. G., Rasmussen-Conrad, E. L., van Nispen, L., van Binsbergen, J. J., & Merkx, M. A. (2008). A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, *44*, 830–837. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.002.

89. van den Berg, M. G., Rasmussen-Conrad, E. L., Wei, K. H., Lintz-Luidens, H., Kaanders, J. H., & Merkx, M. A. (2010). Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *British Journal of Nutrition*, *104*, 872–877. doi: 10.1017/S0007114510001315.

90. Khalid, U., McGough, C., Hackett, C., Blake, P., Harrington, K. J., Khoo, V. S., ... Andreyev, H. J. (2006). A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *International Journal of Radiation Oncology — Biology — Physics*, *64*, 1432–1441. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.007.

91. Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., & Camilo, M. (2012). Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *American Journal of Clinical Nutrition*, *96*, 1346–1353. doi: 10.3945/ajcn.111.018838.

92. Mekhail, T. M., Adelstein, D. J., Rybicki, L. A., Larto, M. A., Saxton, J. P., & Lavertu, P. (2001). Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*, *91*, 1785–1790.

93. Daly, J. M., Hearne, B., Dunaj, J., LePorte, B., Vikram, B., Strong, E., ... DeCosse, J. J. (1984). Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and

neck cancer receiving radiation therapy. *American Journal of Surgery*, *148*, 514–520. doi: 10.1016/0002-9610(84)90379-9.

94. Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Frame, D., Fuchs, H. J., Gwede, C. K., ... Zilberberg, M. D. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy & Oncology*, *66*, 253–262. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.

95. Wang, J., Liu, M., Liu, C., Ye, Y., & Huang, G. (2014). Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *Journal of Radiation Research*, *55*, 559–567. doi: 10.1093/jrr/rrt144.

96. Lees, J. (1997). Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. *European Journal of Cancer Care*, 6, 45–49. doi: 10.1111/j.1365-2354.1997.tb00268.x.

97. Henson, C. C., Burden, S., Davidson, S. E., & Lal, S. (2013). Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*, Cd009896. doi: 10.1002/14651858.CD009896.pub2.

98. Kalaiselvan, R., Theis, V. S., Dibb, M., Teubner, A., Anderson, I. D., Shaffer, J. L., ... Lal, S. (2014). Radiation enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral centre. *European Journal of Clinical Nutrition*, *68*, 166–170. doi: 10.1038/ejcn.2013.251.

99. Huang, E. Y., Leung, S. W., Wang, C. J., Chen, H. C., Sun, L. M., Fang, F. M., ... Hsiung, C. Y. (2000). Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology — Biology — Physics*, *46*, 535–539. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00402-2.

100. Cerchietti, L. C., Navigante, A. H., Lutteral, M. A., Castro, M. A., Kirchuk, R., Bonomi, M., ... Uchima, P. (2006). Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. International *Journal of Radiation Oncology — Biology — Physics*, *65*, 1330–1337. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.042.

101. Pytlík, R., Benes, P., Patorková, M., Chocenská, E., Gregora, E., Procházka, B., ... Kozák, T. (2002). Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant*, *30*, 953–961. doi: 10.1038/sj.bmt.1703759.

102. Crowther, M., Avenell, A., & Culligan, D. J. (2009). Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, *44*, 413–425. doi: 10.1038/bmt.2009.41.

103. Gibson, R. J., Keefe, D. M., Lalla, R. V., Bateman, E., Blijlevens, N., Fijlstra, M., ... Bowen, J. M. (2013). Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, *21*, 313–326. doi: 10.1007/s00520-012-1644-z.

104. Hamad, A., Fragkos, K. C., & Forbes, A. (2013). A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clinical Nutrition*, *32*, 353–360. doi: 10.1016/j.clnu.2013.02.004.

105. Wedlake, L. J., Shaw, C., Whelan, K., & Andreyev, H. J. (2013). Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37, 1046–1056. doi: 10.1111/apt.12316.

106. Massicotte, M. H., Borget, I., Broutin, S., Baracos, V. E., Leboulleux, S., Baudin, E., ... Antoun, S. (2013). Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*, 2401–2408. doi: 10.1210/jc.2013-1115.

107. Andreyev, H., Norman, A., Oates, J., & Cunningham, D. (1998). Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer*, *34*, 503–509.

108. Ross, P. J., Ashley, S., Norton, A., Priest, K., Waters, J. S., Eisen, T., ... O'Brien, M. E. (2004). Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *British Journal of Cancer*, *90*, 1905–1911. doi: 10.1038/sj.bjc.6601781.

109. Miyata, H., Yano, M., Yasuda, T., Hamano, R., Yamasaki, M., Hou, E., ... Doki, Y. (2012). Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clinical Nutrition*, 31, 330–336. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.002.

110. Li, Y., Ping, X., Yu, B., Liu, F., Ni, X., & Li, J. (2009). Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy--a randomized crossover study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *30*, 452–458. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04068.x.

111. Sun, J., Wang, H., & Hu, H. (2012). Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *21*, 380–385.

112. Sornsuvit, C., Komindr, S., Chuncharunee, S., Wanikiat, P., Archararit, N., & Santanirand, P. (2008). Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *Journal of International Medical Research*, *36*, 1383–1391. doi: 10.1177/147323000803600628.

113. Sayles, C., Hickerson, S. C., Bhat, R. R., Hall, J., Garey, K. W., & Trivedi, M. V. (2016). Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutrition in Clinical Practice*, 31, 171–179. doi: 10.1177/0884533615611857.

114. Urbain, P., Birlinger, J., Lambert, C., Finke, J., Bertz, H., & Biesalski, H. K. (2013). Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, *48*, 446–451. doi: 10.1038/bmt.2012.158.

115. Muscaritoli, M., Conversano, L., Torelli, G. F., Arcese, W., Capria, S., Cangiano, C., ... Rossi Fanelli, F. (1998). Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, *66*, 610–616. doi: 10.1097/00007890-199809150-00011.

116. van Haren, I. E., Timmerman, H., Potting, C. M., Blijlevens, N. M., Staal, J. B., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2013). Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, *93*, 514–528. doi: 10.2522/ptj.20120181.

117. Wiskemann, J., Dreger, P., Schwerdtfeger, R., Bondong, A., Huber, G., Kleindienst, N., ... Bohus, M. (2011). Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, *117*, 2604–2613. doi: 10.1182/blood-2010-09-306308.

118. Guièze, R., Lemal, R., Cabrespine, A., Hermet, E., Tournilhac, O., Combal, C., ... Masetti, R. (2014). Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*, *33*, 533–538. doi: 10.1016/j.jtct.2020.11.006.

119. Trifilio, S., Helenowski, I., Giel, M., Gobel, B., Pi, J., Greenberg, D., & Mehta, J. (2012). Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoetic stem cell transplantation. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, *18*, 1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.

120. van Dalen, E. C., Mank, A., Leclercq, E., Mulder, R. L., Davies, M., Kersten, M. J., ... van de Wetering, M. D. (2016). Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*, Cd006247. doi: 10.1002/14651858.CD006247.pub2.

121. Brown, S., Goringe, A., Fegan, C., Davies, S., Giddings, J., Whittaker, J., ... Poynton, C. H. (1998). Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, *22*, 281–284. doi: 10.1038/sj.bmt.1701321.

122. Uderzo, C., Rebora, P., Marrocco, E., Varotto, S., Cichello, F., Bonetti, M., ... Cesaro, S. (2011). Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation*, *91*, 1321–1325. doi: 10.1097/TP.0b013e31821ab959.

123. Knols, R. H., de Bruin, E. D., Uebelhart, D., Aufdemkampe, G., Schanz, U., Stenner-Liewen, F., ... Aaronson, N. K. (2011). Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant*, *46*, 1245–1255. doi: 10.1038/bmt.2010.288.

124. Midtgaard, J., Christensen, J. F., Tolver, A., Jones, L. W., Uth, J., Rasmussen, B., ... Rørth, M. (2013). Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*, *24*, 267–273. doi: 10.1093/annonc/mdt185.

125. Ballard-Barbash, R., Friedenreich, C. M., Courneya, K. S., Siddiqi, S. M., McTiernan, A., & Alfano, C. M. (2012). Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*, 815–840. doi: 10.1093/jnci/djs207.

126. Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, *293*, 2479–2486. doi: 10.1001/jama.293.20.2479.

127. Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E. L., Holmes, M. D., Chan, A. T., Chan, J. A., Colditz, G. A., ... Fuchs, C. S. (2006). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, *24*, 3527–3534. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0855.

128. Kim, E. H., Lee, H., Chung, H., Park, J. C., Shin, S. K., Lee, S. K., ... Noh, S. H. (2014). Impact of metabolic syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *38*, 372–378. doi: 10.1016/j.clinre.2013.11.009.

129. Farvid, M. S., Cho, E., Chen, W. Y., Eliassen, A. H., & Willett, W. C. (2014). Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ*, *348*, g3437. doi: 10.1136/bmj.g3437.

130. Sinha, R., Cross, A. J., Graubard, B. I., Leitzmann, M. F., & Schatzkin, A. (2009). Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Archives of Internal Medicine*, *169*, 562–571. doi: 10.1001/archinternmed.2009.6.

131. Boffetta, P., Couto, E., Wichmann, J., Ferrari, P., Trichopoulos, D., Bueno-de-Mesquita, H. B., ... Trichopoulou, A. (2010). Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *National Cancer Institute*, *102*, 529–537. doi: 10.1093/jnci/djq072.

132. Pierce, J. P., Stefanick, M. L., Flatt, S. W., Natarajan, L., Sternfeld, B., Madlensky, L., ... Rock, C. L. (2007). Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *Journal of Clinical Oncology*, *25*, 2345–2351. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6819.

133. Tong, H., Isenring, E., & Yates, P. (2009). The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Supportive Care in Cancer*, *17*, 83–90. doi: 10.1007/s00520-008-0472-7.

134. Laird, B. J., Kaasa, S., McMillan, D. C., Fallon, M. T., Hjermstad, M. J., Fayers, P., ... Klepstad, P. (2013). Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clinical Cancer Research*, 19, 5456–5464. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066.

135. Martin, L., Watanabe, S., Fainsinger, R., Lau, F., Ghosh, S., Quan, H., ... Baracos, V. (2010). Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *Journal of Clinical Oncology*, *28*, 4376–4383. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1916.

136. Koretz, R. L. (2007). Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*, *107*, 1374–1380. doi: 10.1016/j.jada.2007.05.006.

137. Koretz, R. L., Lipman, T. O., & Klein, S. (2001). AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*, *121*, 970–1001. doi: 10.1053/gast.2001.28031.

138. Bruera, E., Hui, D., Dalal, S., Torres-Vigil, I., Trumble, J., Roosth, J., ... Tarleton, K. (2013). Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, *31*, 111–118. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6518.

139. Raijmakers, N. J. H., van Zuylen, L., Costantini, M., Caraceni, A., Clark, J., Lundquist, G., ... van der Heide, A. (2011). Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Annals of Oncology*, *22*(7), 1478–1486. doi: 10.1093/annonc/mdq620.

140. McCann, R. M., Hall, W. J., & Groth-Juncker, A. (1994). Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA*, *272*(16), 1263–1266. doi: 10.1001/jama.272.16.1263.

141. Good, P., Richard, R., Syrmis, W., Jenkins-Marsh, S., & Stephens, J. (2014). Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(4), Cd006273. doi: 10.1002/14651858.CD006273.pub3.

142. Cerchietti, L., Navigante, A., Sauri, A., & Palazzo, F. (2000). Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *International Journal of Palliative Nursing, 6*, 370–374. doi: 10.12968/ijpn.2000.6.8.9060.

ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer

Maurizio Muscaritoli[1], Jann Arends[2], Patrick Bachmann[3], Vickie Baracos[4], Nicole Barthelemy[5], Hartmut Bertz[2], Federico Bozzetti[6], Elisabeth Hütterer[7], Elizabeth Isenring[8], Stein Kaasa[9], Zeljko Krznaric[10], Barry Laird[11], Maria Larsson[12], Alessandro Laviano[1], Stefan Mühlebach[13], Line Oldervoll[14], Paula Ravasco[15], Tora S. Solheim[16], Florian Strasser[17], Marian de van der Schueren[18, 19], Jean-Charles Preiser[20], Stephan C. Bischoff[21], Igor Skrypnyk[22], Oleg Shvets[23]

[1]Department of Translational and Precision Medicine University La Sapienza, Rome, Italy
[2]Department of Medicine I, Medical Center — University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany
[3]Centre Regional de Lutte Contre le Cancer Leon Berard, Lyon, France
[4]Department of Oncology, University of Alberta, Edmonton, Canada
[5]Centre hospitalier universitaire, Liege, Belgium
[6]University of Milan, Milan, Italy
[7]Division of Oncology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria
[8]Bond University, Gold Coast, Australia
[9]Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway
[10]University Hospital Center and School of Medicine, Zagreb, Croatia
[11]Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
[12]Karlstad University, Karlstad, Sweden
[13]University of Basel, Basel, Switzerland
[14]Center for Crisis Psychology, University of Bergen, Norway/Department of Public Health and Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, The Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway
[15]Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal
[16]Cancer clinic, St.Olavs hospital, Trondheim university hospital Department of clinical and molecular medicine, Norway; Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology
[17]Oncological Palliative Medicine, Clinic Oncology/Hematology, Dept. Internal Medicine and Palliative Center, Cantonal Hospital St. Gallen, Switzerland
[18]HAN University of Applied Sciences, Nijmegen, the Netherlands
[19]Wageningen University and Research, Wageningen, the Netherlands
[20]Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
[21]Department for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany
[22]Ukrainian Gastroenterological Association, Poltava, Ukraine
[23]Association of Dietitians of Ukraine, Kyiv, Ukraine

To the materials: Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, *36*, 11–48. doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015.

Abstract. This practical guideline is based on the current scientific ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. ESPEN guidelines have been shortened and transformed into flow charts for easier use in clinical practice. The practical guideline is dedicated to all professionals including physicians, dieticians, nutritionists and nurses working with patients with cancer. A total of 43 recommendations are presented with short commentaries for the nutritional and metabolic management of patients with neoplastic diseases. The disease-related recommendations are preceded by general recommendations on the diagnostics of nutritional status in cancer patients. This practical guideline gives guidance to health care providers involved in the management of cancer patients to offer optimal nutritional care.

Key words: cancer; cachexia; malnutrition; sarcopenia; anorexia; surgery; radiotherapy; chemotherapy.

Адреса для листування:
Швець Олег
02121, Київ, вул. Вербицького, 30А
Асоціація дієтологів України
E-mail: shvetsoleg@outlook.com

Correspondence:
Oleg Shvets
02121, Kyiv, Verbytskyi str., 30A
Association of Dietitians of Ukraine
E-mail: shvetsoleg@outlook.com

В.Е. Орел[1], О.Б. Динник[2], Л.А. Сивак[1], В.Б. Орел[1], О.Й. Дасюкевич[1], О.Ю. Рихальський[1], О.Ю. Галкін[3], А.Г. Дєдков[1], Т.С. Головко[1]

Зміни жорсткості та морфологічні особливості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками під впливом постійного магнітного поля

[1]Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна
[2]Інститут еластографії, Київ, Україна
[3]Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

Одержано 4.11.2022
Прийнято до друку 15.11.2022
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29200

Мета. **Дослідити зміни параметра жорсткості пухлини та морфологічні особливості карциносаркоми Уоркер-256 з магнітними наночастинками (МНЧ) під впливом постійного магнітного поля (ПМП) на основі магнітомеханічного ефекту.** ***Об'єкт і методи.*** **Дослідження проведено з використанням неінбредних самок щурів з карциносаркомою Уоркер-256. Усіх тварин з пухлинами було розподілено на три групи. Щури 1-ї групи (контроль) мали пухлини без МНЧ і зовнішнього впливу. Тваринам 2-ї групи, що мали в пухлинах МНЧ, також не проводили зовнішнього впливу. На щурів 3-ї групи, з перещепленими пухлинами та МНЧ, впливали ПМП. Було використано МНЧ оксиду заліза Fe_3O_4 діаметром <50 нм (Sigma, Aldrich, США). У якості джерела неоднорідного ПМП використовували дипольний аплікатор з неодимовим магнітом (магнітна індукція 134 мТл у центрі). Для оцінки жорсткості з визначенням модуля Юнга (пружності) карциносаркоми Уоркер-256 використовували ультразвукову зсувнохвильову еластографію за допомогою апарату Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Гістологічні дослідження проводили за стандартною методикою з використанням мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH, Японія). Нелінійну кінетику росту пухлин тварин оцінювали за допомогою розрахунку фактора росту. Статистичний аналіз достовірності отриманих даних між двома та трьома групами, відповідно, проводили за допомогою *t*-критерію Стьюдента та дисперсійного аналізу (Analysis of Variance — ANOVA).** ***Результати.*** **Протипухлинний вплив на кінетику росту карциносаркоми Уоркер-256 спостерігався лише під впливом ПМП з МНЧ. В іншому досліді без впливу ПМП статистично достовірних змін у кінетиці росту пухлини з МНЧ не було зареєстровано. Показник жорсткості був вищим у пухлині, аніж у нормальних тканинах на протилежній кінцівці. У 1-й контрольній групі величина модуля Юнга в пухлині була в 1,7 раза вищою, ніж у здоровій кінцівці. У 2-й групі показник жорсткості пухлини був у 1,9 та 2,7 раза вищим, ніж у контрольній групі та МНЧ + ПМП відповідно. У 3-й групі модуль Юнга у пухлині був на 28% нижчим, аніж у контрольній групі та мав найближче значення до нормальних тканин у протилежній кінцівці. У пухлинах тварин з МНЧ під впливом ПМП виявляли більш масивні зони некрозу, подекуди апоптозу.** ***Висновки.*** **Використання ПМП у якості впливу на параметри жорсткості карциносаркоми Уоркер-256 з МНЧ на основі магнітомеханічного ефекту ініціюють зменшення величини модуля Юнга в пухлині та фактора росту порівняно з пухлинами тварин контрольної групи та з МНЧ без впливу. У пухлинах тварин з МНЧ під впливом ПМП відмічали більш масивні зони некрозу.**

Ключові слова: *карциносаркома Уоркер-256; магнітні наночастинки; еластографія; модуль Юнга; гістологічний метод; магнітомеханічний ефект.*

ВСТУП

В останні роки було розроблено багатофункціональні та багатоступеневі наномедичні системи доставки протипухлинних лікарських засобів з метою поліпшення їх фармакокінетики і біорозподілу під час хіміотерапії пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Зокрема, магнітні наночастинки (МНЧ) оксиду заліза (Fe_3O_4) були одними з перших препаратів на основі неорганічних наночастинок, які стали доступними в експериментальних та клінічних дослідженнях [1].

Стратегія магнітної нанотерапії дозволяє покращити доставку ліків, попередити поширення хіміорезистентності та знизити ризик метастазування первинної пухлини [2]. МНЧ, доставлені до пухлини під дією магнітних полів, залежно від величини ініційованого магнітомеханічного впливу можуть генерувати різні компоненти та концентрації активних форм кисню, що впливає на активність мітохондріальних ферментів та структуру ДНК. Механохімічні процеси у взаємодії пухлини з МНЧ та її мікрооточенням виступають у ролі фактора впливу на резистентність до хіміотерапії або модулятора туморогенезу, опосередкованого механосигнальними шляхами клітин [3].

Відомо, що ріст злоякісних пухлин супроводжується варіаціями величин механічних сил всередині пухлини, а також між пухлиною та тканинами, що її оточують. Механічні параметри мікрооточення пухлини суттєво відрізняються від нормальних тканин, перитуморальна тканина характеризується підвищеними жорсткістю та тиском міжтканинної рідини [4]. У відповідь на будь-які зміни величини механічної напруги, прикладеної до клітини або до ділянки тканини, виникають активні сили, спрямовані на відновлення вихідного значення механічної напруги, що, як правило, перекриває її у зворотний бік («гіпервідновлення»). Якщо нав'язані ззовні зміни механічної напруги розподілено нерівномірно або анізотропно, то активні відповіді будуть спрямовані на зниження найбільших з нав'язаних напруг [5]. У кожному разі початкове збурення призводить до активної механічної реакції, яка змінює форму клітини чи тканини. Результати попередніх досліджень показують, що деякі морфогенетичні процеси керуються механічно ініційованими реакціями (вірогідно, і генетичною активністю). Тобто локальні механічні зміни при злоякісному процесі можуть впливати на механохімічні

реакції організму [6]. Враховуючи вищезазначене, порівняння жорсткості як механічного параметра карциносаркоми Уоркер-256 у відповідь на МНЧ з її морфологічними особливостями може в перспективі розширити уявлення про зміни механочутливості під час нанотерапії та допомогти розробити методику хіміотерапії з використанням нанотехнологій у поєднанні з традиційними методами лікування.

МЕТА РОБОТИ

Метою роботи було дослідження зміни параметрів жорсткості та морфологічних особливостей карциносаркоми Уоркер-256 з МНЧ під впливом постійного магнітного поля (ПМП) на основі магнітомеханічного ефекту.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були неінбредні самки щурів масою 160,5±2,1 г, отримані з віварію Національного інституту раку України. Дизайн дослідження розроблено з дотриманням відповідних рекомендацій [7]. У якості експериментальної моделі було використано карциносаркому Уоркер-256. Походження карциносаркоми Уоркер-256 — спонтанна аденокарцинома молочної залози вагітної безпородної самки щура. Ця експериментальна модель злоякісної пухлини використовується в дослідженнях пухлин молочної залози, кістки та деяких інших злоякісних новоутворень [8, 9]. Кінетика росту цієї моделі передбачає три стадії: трансформацію нормальної клітини в пухлину (ініціація), промоцію («підбурювання») і прогресію пухлини протягом короткого періоду — 12–16 діб. Зростання пухлини відбувається за кінетикою першого порядку між 7-ю і 13-ю добою після імплантації із середньою константою швидкості 34,3% на добу для пухлин великого розміру і 27,7% на добу для малих пухлин. Ріст пухлини підпорядковувався експоненційній кривій росту [10]. Враховуючи вищевказане, визначення механічних параметрів пухлини проводили до 9-ї доби, оскільки протягом цього проміжку часу реєструється виражене збільшення об'єму карциносаркоми Уоркер-256 [11].

Усіх тварин з перещепленими пухлинами було розподілено на три групи (n=6 на групу). Щурам 1-ї групи (контроль) не вводили МНЧ та не проводили зовнішнього впливу. У 2-й групі тварин з МНЧ у пухлинах також не піддавали зовнішньому впливу. Пухлини щурів 3-ї групи з МНЧ піддавали впливу ПМП. Клітини карциносаркоми Уоркер-256 ($2 \cdot 10^6$ в середовищі 199) вводили в праву задню кінцівку тварин. МНЧ (0,5 мг) вводили разом з пухлинними клітинами. Щурам 3-ї групи проводили експозицію ПМП через день (загалом 5 разів), уперше — через 1 добу після перещеплення пухлини. Тварин поміщали в положення лежачи на 80 хв з інгаляцією 1–2% ізофлурану під час впливу ПМП. Розміри перещеплених пухлин оцінювали за допомогою цифрового штангенциркуля та сонографічно, розрахунки об'єму пухлини проводили згідно з [12].

Дослідження на тваринах проводили відповідно до Закону України від 21.02.2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Європейської Директиви 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються в наукових цілях.

У дослідженні використовували МНЧ оксиду заліза Fe_3O_4 діаметром <50 нм (Sigma-Aldrich, США) з питомим магнітним моментом 56,31 емо/г, коерцитивною силою 6,48 Е та площею петлі гістерезису 350,95 ерг/г. У якості джерела неоднорідного ПМП застосовували локалізатор у формі диполів з неодимовим магнітом з магнітною індукцією 134 мТл, яку вимірювали в центрі за допомогою датчика Холла. Магнітну силу ($2{,}93 \cdot 10^{-10}$–$7{,}54 \cdot 10^{-13}$ Н), що діяла на МНЧ у пухлині, розраховували відповідно до [13].

Виходячи з того, що у більшості солідних пухлин механічні параметри відрізняються від таких у навколишніх здорових тканинах [14], ми використовували ультразвукову зсувнохвильову еластографію (ЕГ) для оцінки жорсткості тканини шляхом визначення модуля Юнга (пружності) карциносаркоми Уоркер-256 [15]. Ультразвукову ЕГ проводили за допомогою універсальної цифрової портативної системи експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна).

Для гістологічних досліджень використовували зразки пухлинної тканини, які збирали у щурів після евтаназії у стерильних умовах через 9 діб після імплантації. Одразу після евтаназії під наркозом у тварин видаляли фрагменти пухлини, фіксували у 10% нейтральному формаліні протягом 7 діб, потім заливали в парафін та виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином (hematoxylin and eosin — H&E) за стандартною методикою [16] та досліджували з використанням мікроскопа Olympus BX-41(Olympus Europe GmbH, Японія).

Нелінійну кінетику росту карциносаркоми Уоркер-256 оцінювали за фактором росту φ та коефіцієнтом гальмування пухлин $\varkappa$ [17]. Статистичний аналіз достовірності отриманих даних проводили за допомогою *t*-критерію Стьюдента для порівняння двох груп та дисперсійного аналізу (ANOVA) з критерієм найменшої значущої різниці (найменшої значущої різниці — LSD) та критерієм Геймса — Хоуелла залежно від однорідності вибірки для порівняння трьох груп між собою. Попередньо для перевірки гіпотези про нормальний розподіл застосовували тест Шапіро — Вілка. З метою аналізу даних використовували пакет SPSS Statistics 25, IBM.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведено результати впливу МНЧ та ПМП на нелінійну кінетику росту карциносаркоми Уоркер-256 з 1-ї до 9-ї доби після перещеплення пухлини за показником фактора росту φ та коефіцієнтом гальмування $\varkappa$.

Таблиця 1. Вплив МНЧ та ПМП на нелінійну кінетику росту карциносаркоми Уоркер-256 з 1-ї до 9-ї доби після перещеплення (M±m).

Група тварин	Серія досліду	Фактор росту пухлини (φ), доба$^{-1}$	Коефіцієнт гальмування росту, $\varkappa$
1-ша	Контроль	0,88±0,01	1,00
2-га	МНЧ	0,91±0,02	0,98
3-тя	МНЧ + ПМП	0,75±0,01$^{*,+}$	1,18

*Статистично значуща різниця при порівнянні з контролем, p <0,05;
$^{+}$Статистично значуща різниця при порівнянні з МНЧ, p <0,05.

Згідно з одержаними даними, протипухлинний вплив на кінетику росту карциносаркоми Уоркер-256 спостерігався лише під впливом ПМП на пухлини з МНЧ. В іншій групі, без впливу ПМП статистично достовірної зміни в рості пухлини з МНЧ не було виявлено. У попередніх дослідженнях встановлено, що розмір і швидкість росту пухлини корелювали з кількістю загального білка, синтезованого в ній [10].

На рис. 1 зображено ЕГ карциносаркоми Уоркер-256, а в табл. 2 наведено зміни величини модуля Юнга для пухлин у відповідь на МНЧ і МНЧ + ПМП. Аналізуючи наведені дані, слід відмітити наступні особливості. У всіх групах показник жорсткості був достовірно вищим у пухлинах, аніж у нормальних тканинах на протилежній кінцівці. У 1-й контрольній групі тварин величина модуля Юнга в пухлині була в 1,7 раза вищою, ніж у здоровій кінцівці. У 2-й групі показник жорсткості пухлини мав найвище значення (у 1,9 та 2,7 раза вище, ніж у контрольній групі та МНЧ + ПМП відповідно), що пов'язано з накопиченням МНЧ у пухлині та її мікрооточенні [18]. У 3-й групі тварин з МНЧ під впливом ПМП модуль Юнга у пухлині був на 28% нижчим, аніж у контрольній групі. Варто зазначити, що показник жорсткості пухлини мав найближче значення до нормальних тканин у протилежній кінцівці саме після МНЧ + ПМП.

Таблиця 2. Модуль Юнга карциносаркоми Уоркер-256 на 9-ту добу після перещеплення (M±m)

Група тварин	Серія досліду	Пухлина, кПа	Здорова кінцівка, кПа	Співвідношення пухлини до здорової кінцівки
1-ша	Контроль	13,47±0,47	7,73±0,37*	1,7
2-га	МНЧ	26,17±1,55+	7,22±0,34*	3,6
3-тя	МНЧ + ПМП	9,72±0,27+,§	6,63±0,36*	1,5

*Статистично значуща різниця при порівнянні з пухлиною, p <0,05;
+Статистично значуща різниця при порівнянні з контролем, p <0,05;
§Статистично значуща різниця при порівнянні з МНЧ, p <0,05.

Вищенаведені експериментальні результати відмінностей в ЕГ між групами тварин можливо пояснити, спираючись на те, що зниження показника жорсткості пухлин з МНК відбувалося переважно під впливом ПМП внаслідок дистанційного впливу магнітної сили на більш рівномірний розподіл МНЧ у пухлині. Крім того, варто взяти до уваги й іншу особливість трактування отриманих результатів. Різниця в біомеханічних параметрах пухлин була обумовлена заміщенням пухлини тканинами, які мали нижчу жорсткість. Більш точну відповідь на це питання представлено в результатах гістологічних досліджень.

На рис. 2 наведено типові цифрові мікрофотографії гістологічних препаратів пухлин, а в табл. 3 — порівняння ознак їх деструкції між групами досліджених тварин.

Таблиця 3. Ознаки деструкції тканини препаратів карциносаркоми Уоркер-256 на 9-ту добу після перещеплення

Група Серія досліду	1-ша Контроль	2-га МНЧ	3-тя МНЧ + ПМП
Некроз	+++	++	+++
Апоптоз	++	+++	+
Фіброзне заміщення	-	-	+
Геморагії	-	+	-
Компресія	-	+	-
Еозинофільні цитоплазматичні включення (автофагія)	++	+++	++

Вираженість явища: «-» – не спостерігається, «+» – поодиноке чи слабко виражене, «++» – помірно виражене, «+++» – виражене (значне).

Пухлини в 1-й контрольній групі (рис. 2, а) складалися переважно з саркоїдного компонента, представленого малодиференційованими клітинами з гіперхромними ядрами, подекуди відмічали сполучнотканинні волокна (до 10% загальної

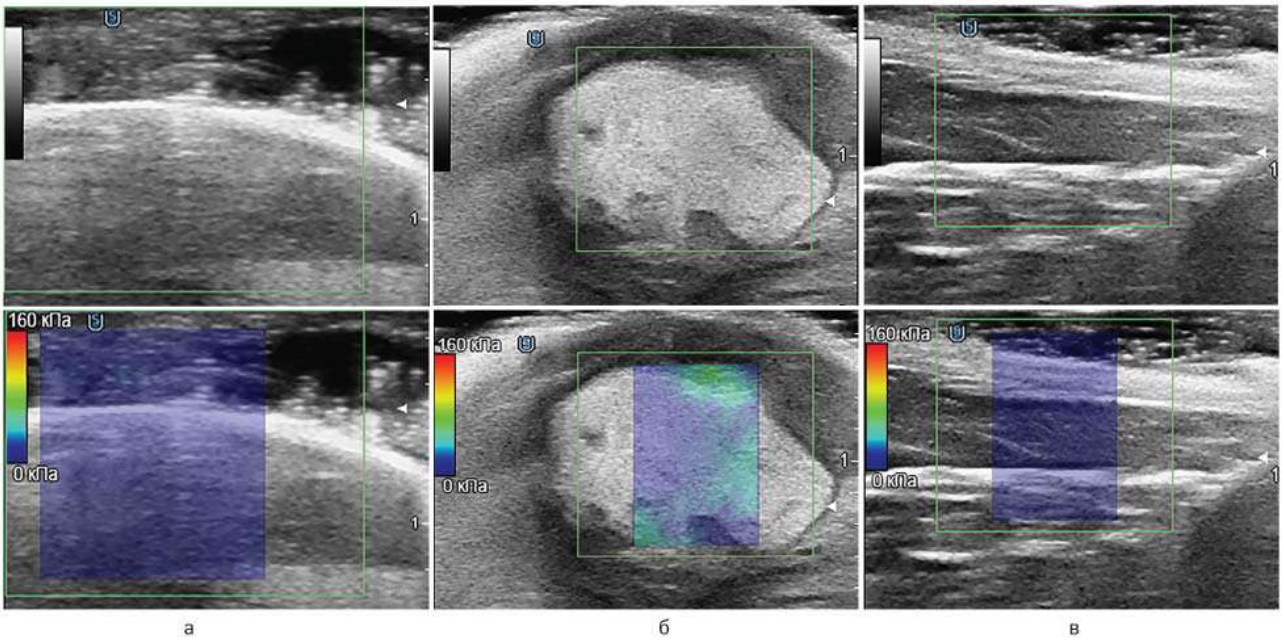


Рис. 1. Сонограми, В-режим, аксіальне сканування (верхній рядок) та еластограми (нижній рядок) тварин з карциносаркомою Уоркер-256 на 9-ту добу після перещеплення: а — контроль; б – МНЧ; в — МНЧ + ПМП

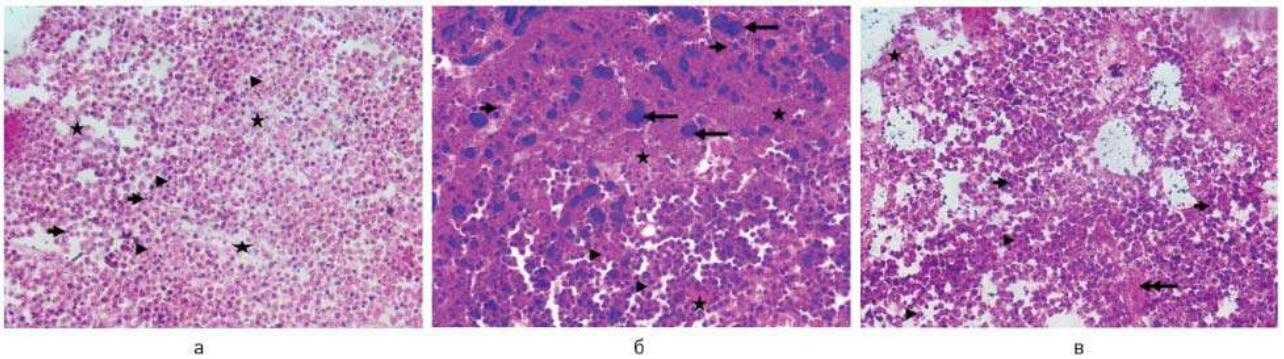


Рис. 2. Мікрофотографії гістологічних препаратів карциносаркоми Уоркер-256 на 9-ту добу після перещеплення: а — контроль; б — МНЧ; в — МНЧ + ПМП. Фарбування гематоксиліном-еозином, ×400. Короткі стрілки — апоптичні клітини, каріорексис, довгі стрілки — ознаки компресії тканини, довгі стрілки з двома головками — сполучнотканинні волокна, наконечники стрілок — еозинофільні включення в цитоплазмі, зірочки — зони некрозу

площі зрізу). Спостерігали масивні зони некрозу та апоптозу, представлені еозинофільними клітинами, що не містили ядер (каріорексис), виявляли фрагментовані ядра за межами клітин. Клітини містили еозинофільні цитоплазматичні включення, що може бути наслідком автофагії і є характерним для пухлинних клітин [19]. Пухлини у 2-й групі, в яких знаходилися МНЧ, (рис. 2, б), мали переважно саркоїдний компонент, м'язові та сполучнотканинні волокна практично відсутні. Відмічено ознаки компресії тканин у вигляді злиття гіперхромних ядер, оточених масивними зонами некрозу та апоптозу. У клітинах виявлено велику кількість еозинофільних цитоплазматичних включень. Відмічали крововиливи. У пухлинах з 3-ї групи, у яких знаходилися МНЧ під дією ПМП (рис. 2, в), мали місце масивні зони некрозу, подекуди апоптозу (каріорексис, фрагментовані ядра). Клітини/залишки клітин саркоїдного та м'язового походження містили велику кількість еозинофільних включень.

Для формалізації уявлень щодо отриманих результатів досліджень проаналізуємо їх, базуючись на інформації з літературних джерел. Оскільки зміни механічних сил у пухлині та її мікрооточенні є одним з факторів росту та метастазування [20], відмінності в кінетиці росту карциносаркоми Уоркер-256 між контрольною, МНЧ та МНЧ + ПМП групами залежали від змін механічних параметрів пухлин. По-перше, накопичення МНЧ у пухлинних клітинах призводить до реорганізації цитоскелета та підвищення жорсткості, що узгоджується з нашими результатами — найвищим значенням модуля Юнга у пухлинах з МНЧ [21]. Ознаки компресії тканини пухлини з МНЧ виникали внаслідок їх агрегації за відсутності ПМП як прояв феромагнітних властивостей та магнітних диполь-дипольних взаємодій між МНЧ. За даними попередніх досліджень, механічні напруги (1,3–13,3 кПа), котрі виникають у процесі росту злоякісних пухлин, здатні до деформації та компресії хаотичних судинних мереж злоякісних пухлин [22]. Тому наявність геморагій у пухлинах з МНЧ могла бути спровокована механічною компресією судин агрегатами МНЧ у 2-й групі. Найнижче значення модуля Юнга в пухлині обумовлено застосуванням аплікатора з постійним магнітом, яке сприяло розподілу МНЧ в опроміненій ділянці за градієнтом ПМП [23] та подальшому захопленню МНЧ фагоцитами [24], їх евакуації разом з клітинним детритом [25]. По-друге, під впливом магнітної сили виникають локальні механічні зміни і підвищення концентрації активних форм кисню та азоту, що, у свою чергу, викликає порушення білкових і ліпідних клітинних структур, апоптоз та некроз у клітинах пухлини з МНЧ [26]. У раніше опублікованих роботах показано, що параметр жорсткості пухлин HBCx-3 моделі раку молочної залози людини у безтимусних мишей nude зменшувався зі збільшенням вираженості некрозу та, навпаки, зростав у разі переважання фіброзного заміщення тканин пухлини [27]. Крім того, автори відмічають відмінності в динаміці зниження модуля Юнга між різними типами загибелі пухлинних клітин (апоптоз, некроптоз, феропотоз) [28]. У цьому дослідженні більш виражені ознаки автофагії у 2-й групі порівняно з 1-ю та 3-ю підтверджують зв'язок між механічними змінами пухлинних клітин, а саме цитоскелета й адгезійних молекул у позаклітинному матриксі, та активацією автофагії, як наслідок, впливу на транспорт аутофагосом та лізосом [29].

Таким чином, результати нашого дослідження на експериментальній моделі карциносаркоми Уоркер-256 з МНЧ у щурів під впливом ПМП узгоджуються з попередніми даними та надають більш розширене пояснення наслідків на основі магнітомеханічного ефекту. Отримана інформація свідчить про перспективність подальших досліджень магнітомеханічного ефекту в протипухлинній нанотерапії. Крім того, МНЧ можуть бути розроблені для вимірювання механічної жорсткості біомолекул і внутрішньоклітинних органел з метою вибору мішеней доставки протипухлинних препаратів. Магнітні пінцети — один з перспективних інструментів для дослідження жорсткості біомолекул шляхом застосування механічних сил, вплив останніх здатен до активації механочутливих мембранних каналів та покращення магнітно-керованої цільової доставки [30]. Водночас більш глибокі уявлення про обмеження та проблеми технології протипухлинної нанотерапії необхідні для її впровадження (трансляції) в подальшому в клінічну практику.

ВИСНОВКИ

Використання ПМП у якості впливу на параметри жорсткості карциносаркоми Уоркер-256 з МНЧ ініціює зменшення величини модуля Юнга в пухлині та фактор росту порівняно з пухлинами тварин контрольної групи та з МНЧ без впливу. У пухлинах тварин з МНЧ під впливом ПМП відмічали більш масивні зони некрозу, подекуди апоптозу. Для подальшого розгляду можливості впровадження (трансляції) технології протипухлинної нанотерапії на основі магнітомеханічного ефекту в клініку необхідно розширити наші уявлення про обмеження та проблеми, що виникають під час її використання.

Автори висловлюють вдячність кандидату біологічних наук Г.М. Кузнєцовій та кандидату біологічних наук Н.В. Дзюбенко за допомогу в проведенні гістологічних досліджень.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Farzin, A., Etesami, S. A., Quint, J., Memic, A., & Tamayol, A. (2020). Magnetic Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis. *Advanced Healthcare Materials, 9*(9), e1901058. doi: 10.1002/adhm.201901058.

2. Nicolas-Boluda, A., Silva, A., Fournel, S., & Gazeau, F. (2018). Physical oncology: New targets for nanomedicine. *Biomaterials, 150*, 87–99. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.014.

3. Pratt, S., Lee, R. M., Chang, K. T., Hernández-Ochoa, E. O., Annis, D. A., Ory, E. C., ... Martin, S. S. (2020). Mechanoactivation of NOX2-generated ROS elicits persistent TRPM8 Ca^{2+} signals that are inhibited by oncogenic KRas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117*(42), 26008–26019. doi: 10.1073/pnas.2009495117.

4. Paszek, M. J., Zahir, N., Johnson, K. R., Lakins, J. N., Rozenberg, G. I., Gefen, A., ... Weaver, V. M. (2005). Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell, 8*(3), 241–254. doi: 10.1016/j.ccr.2005.08.010.

5. Beloussov, L. V., & Grabovsky, V. I. (2006). Morphomechanics: goals, basic experiments and models. *The International Journal of Developmental Biology, 50*(2–3), 81–92. doi: 10.1387/ijdb.052056lb.

6. Rubashkin, M. G., Cassereau, L., Bainer, R., DuFort, C. C., Yui, Y., Ou, G., ... Weaver, V. M. (2014). Force engages vinculin and promotes tumor progression by enhancing PI3K activation of phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate. *Cancer Research, 74*(17), 4597–4611. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3698.

7. Shaw, R., Miller, S., Curwen, J., & Dymond, M. (2017). Design, analysis and reporting of tumor models. *LabAnimal, 46*(5), 207–211. doi: 10.1038/laban.1257.

8. Novaes, M. R. G. C., Villafranca, R. C., & Novaes, R. C. V. (2013). Histopathological aspects of Walker 256 tumor using the multifocal technique of inoculation. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, *70*(1), 43–49. doi: 10.5505/TurkHijyen.2013.50465.

9. Amaral, L. A., Souza, G. H. O., Santos, M. R., Said, Y. L. V., Souza, B. B., Oliveira, R. J., & Santos, E. F. (2019). Walker-256 tumor: Experimental model, implantation sites and number of cells for ascitic and solid tumor development. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *62*, e19180284. doi: 10.1590/1678-4324-2019180284.

10. Tayek, J. A., Istfan, N. W., Jones, C. T., Hamawy, K. J., Bistrian, B. R., & Blackburn, G. L. (1986). Influence of the Walker 256 carcinosarcoma on muscle, tumor, and whole-body protein synthesis and growth rate in the cancer-bearing rat. *Cancer Research*, *46*(11), 5649–5654.

11. Martins, G. G., Lívero, F. A., Stolf, A. M., Kopruszinski, C. M., Cardoso, C. C., Beltrame, O. C., ... Acco, A. (2015). Sesquiterpene lactones of Moquiniastrum polymorphum subsp. floccosum have antineoplastic effects in Walker-256 tumor-bearing rats. *Chemico-biological Interactions, 228*, 46–56. doi: 10.1016/j.cbi.2015.01.018.

12. Faustino-Rocha, A., Oliveira, P. A., Pinho-Oliveira, J., Teixeira-Guedes, C., Soares-Maia, R., da Costa, R. G., ... Ginja, M. (2013). Estimation of rat mammary tumor volume using caliper and ultrasonography measurements. *Lab Animal, 42*(6), 217–224. doi: 10.1038/laban.254.

13. Merzouki, R., Samantaray, A. K., Pathak, P. M., & Bouamama O. (2013). *Intelligent mechatronic systems. Modeling, control and diagnosis*. London: Springer-Verlag. doi: 10.1007/978-1-4471-4628-5.

14. Samani, A., Zubovits, J., & Plewes, D. (2007). Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Physics in Medicine and Biology, 52*(6), 1565–1576. doi: 10.1088/0031-9155/52/6/002.

15. Динник, О. Б., Жайворонок, М. М., Кобиляк, Н. М., & Харченко, М. С. (2014). Ультразвукова еластографія: теорія і практика створення навчального тренажера. *Променева діагностика, променева терапія, 3*, 42–53.

16. Kiernan, J. (2008). *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice* (4th ed.). New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

17. Эмануэль, Н. М. (1977). *Кинетика экспериментальных опухолевых процессов*. Москва: Наука.

18. Orel, V. E., Mitrelias, T., Tselepi, M., Dynnyk, O. B., Romanov, A. V., Rykhalskiy, A. Y., ... Schepotin, I. B. (2014). Analysis of ultrasound elastography images for tumor guerin carcinoma during magnetic nanotherapy, *European Journal of Medical Physics*, *30*(S1), E36–E37, doi: 10.1016/j.ejmp.2014.07.114.

19. Yu, Z., Ma, J., Li, X., Liu, Y., Li, M., Wang, L., ... Wang, Z. (2018). Autophagy defects and related genetic variations in renal cell carcinoma with eosinophilic cytoplasmic inclusions. *Scientific Reports, 8*(1), 9972. doi: 10.1038/s41598-018-28369-y.

20. Broders-Bondon, F., Nguyen Ho-Bouldoires, T. H., Fernandez-Sanchez, M. E., & Farge, E. (2018). Mechanotransduction in tumor progression: The dark side of the force. *The Journal of Cell Biology, 217*(5), 1571–1587. doi: 10.1083/jcb.201701039.

21. Perez, J. E., Fage, F., Pereira, D., Abou-Hassan, A., Asnacios, S., Asnacios, A., & Wilhelm, C. (2021). Transient cell stiffening triggered by magnetic nanoparticle exposure. *Journal of Nanobiotechnology, 19*(1), 117. doi: 10.1186/s12951-021-00790-y.

22. Stylianopoulos, T., Martin, J. D., Snuderl, M., Mpekris, F., Jain, S. R., & Jain, R. K. (2013). Coevolution of solid stress and interstitial fluid pressure in tumors during progression: implications for vascular collapse. *Cancer Research, 73*(13), 3833–3841. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4521.

23. Tracy, J., & Crawford, T. (2013). Magnetic field-directed self-assembly of magnetic nanoparticles. *MRS Bulletin, 38*, 915–920. doi: 10.1557/mrs.2013.233.

24. Shubayev, V. I., Pisanic, T. R., 2nd, & Jin, S. (2009). Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Advanced Drug Delivery Reviews, 61*(6), 467–477. doi: 10.1016/j.addr.2009.03.007.

25. Lauber, K., Ernst, A., Orth, M., Herrmann, M., & Belka, C. (2012). Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Frontiers in Oncology, 2*, 116. doi: 10.3389/fonc.2012.00116.

26. Guo, Y., Yang, W., Pu, G., Zhu, C., Zhu, Y., Li, J., ... Chu, M. (2022). Low frequency vibrating magnetic field-triggered magnetic microspheres with a nanoflagellum-like surface for cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, *20*(1), 316. doi: 10.1186/s12951-022-01521-7.

27. Chamming's, F., Latorre-Ossa, H., Le Frère-Belda, M. A., Fitoussi, V., Quibel, T., Assayag, F., ... Fournier, L. S. (2013). Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *European Radiology, 23*(8), 2079–2086. doi: 10.1007/s00330-013-2828-8.

28. Van der Meeren, L., Verduijn, J., Krysko, D. V., & Skirtach, A. G. (2020). AFM Analysis Enables Differentiation between Apoptosis, Necroptosis, and Ferroptosis in Murine Cancer Cells. *iScience, 23*(12), 101816. doi: 10.1016/j.isci.2020.101816.

29. Hernández-Cáceres, M. P., Munoz, L., Pradenas, J. M., Pena, F., Lagos, P., Aceiton, P., ... Bertocchi, C. (2021). Mechanobiology of Autophagy: The Unexplored Side of Cancer. *Frontiers in Oncology, 11*, 632956. doi: 10.3389/fonc.2021.632956.

30. Dobson, J. (2008). Remote control of cellular behaviour with magnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology, 3*(3), 139–143. doi: 10.1038/nnano.2008.39.

Changes in stiffness and morphological features of Walker-256 carcinosarcoma loaded with magnetic nanoparticles in response to a stationary magnetic field

V.E. Orel[1], O.B. Dynnyk[2], L.A. Syvak[1], V.B. Orel[1], O.J. Dasyukevich[1], O.Yu. Rykhalskyi[1], O.Yu. Galkin[3], A.G. Dedkov[1], T.S. Golovko[1]

[1]Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukrain

[2]Institute of Elastography, Kyiv, Ukraine

[3]National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

Abstract. This paper aims to investigate changes in mechanical and histological features of Walker-256 carcinosarcoma loaded with magnetic nanoparticles (MNPs) under the influence of a stationary magnetic field (SMF) based on the magneto-mechanical effect. ***Object and methods***. Non-inbred female rats with Walker-256 carcinosarcoma were randomly divided into three groups. Animals in group 1 received no treatment (control). Fe_3O_4 MNPs of <50 nm diameter (Sigma, Aldrich, USA) were loaded into the tumor during implantation in groups 2 and 3. The rats assigned to group 3 were then exposed to a non-uniform SMF using a dipole applicator with a neodymium magnet (magnetic induction of 134 mT in the center). In order to assess tumor tissue stiffness, we measured the Young's modulus based on propagation of shear waves with a Soneus P7 ultrasound scanner (Ultrasign, Ukraine). Histological examination of collected tumor specimens followed standard methods using an Olympus BX-41 microscope (Olympus Europe GmbH, Japan). The nonlinear kinetics of tumor growth was assessed by calculating the growth factor. For statistical analyses, two-sided t-test was used when two groups were compared, and One-way Analysis of Variance (ANOVA) was used for comparison of three groups. ***Results***. A significant decrease in Walker-256 carcinosarcoma growth kinetics was only found after MNPs + SMF treatment as compared with the control and MNPs alone. The Young's modulus measured in the tumor was significantly higher than in the normal tissue. Tumor tissue showed a 1.7-fold increase in the elastic modulus as compared with the normal tissues of the contralateral limb in group 1. Animals in group 2 showed a 1.9- and 2.7-times greater tumor stiffness than the control and MNCs + SMF treatment, respectively. There was a 28% decrease in the Young's modulus of Walker-256 carcinosarcoma after MNPs + SMF than in the control group. Importantly, tumor stiffness in group 3 had the nearest value to normal tissues in the contralateral limb. Extensive tumor necrosis was predominant over apoptotic changes in animals receiving MNPs + SMF. ***Conclusions***. The application of SMF to influence the mechanical and morphological features of Walker-256 carcinosarcoma loaded with MNPs based on the magneto-mechanical effect caused the lowest value of the Young's modulus and the growth factor as compared with MNPs alone and control groups. More pronounced tumor necrosis was observed after MNPs + SMF treatment.

Key words: Walker-256 carcinosarcoma; magnetic nanoparticles; elastography, Young's modulus; histological examination; magneto-mechanical effect.

Адреса для листування:
Орел Валерій Емануїлович
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»
E-mail: valeriiorel@gmail.com

Correspondence:
Valerii Orel
33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: valeriiorel@gmail.com

І.І. Смоланка, О.В. Мовчан, А.О. Ляшенко

Хірургія набрякового раку грудної залози

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 7.01.2023
Прийнято до друку 20.01.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.29856

Мета дослідження **— оцінити ефективність застосування методів розширених оперативних втручань у хворих на набряковий рак грудної залози.** ***Матеріали та методи.*** **До дослідження включено 39 хворих на рак грудної залози T4bN0–3M0, які в період з 2020 до 2023 р. проходили комплексне лікування в Національному інституті раку України. Окрім нео- та ад'ювантної хіміотерапії, 19 пацієнткам виконано розширену радикальну мастектомію за методикою Гандельгайма та Бека. 20 хворим виконано традиційну (за Мадденом) модифіковану радикальну мастектомію.** ***Результати.*** **Радикальна розширена мастектомія дозволяє знизити частоту локорегіонарних рецидивів до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі використання традиційної радикальної мастектомії. Загалом у 7 пацієнтів розвинувся рецидив і метастатичне захворювання, а у 4 хворих — лише метастатичне захворювання. Більшість рецидивів виникали на другому або третьому році після встановлення діагнозу. Ці показники є значно нижчими порівняно з результатами після традиційних хірургічних втручань. З іншого боку, техніки Гандельгайма чи Бека залишають великі рубці, і ми не зможемо отримати привабливих косметичних результатів, навіть після відстроченої реконструкції грудної залози.** ***Висновки.*** **На підставі наявних результатів спостереження після лікування набрякового раку грудної залози ризик рецидиву є найвищим у перші 2–3 роки, а потім постійно знижується. Виконання хірургічного втручання в обсязі радикальної розширеної модифікованої мастектомії за методикою Гандельгайма чи Бека при лікуванні пацієнток з набряковим раком грудної залози дозволяє зменшити кількість випадків локорегіонарного рецидивування до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі проведення традиційних радикальних мастектомій (*p* <0,001). До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак хірургічне лікування не здійснюється у зв'язку з високим відсотком місцевих рецидивів (збереження або збільшення набряку всієї або більшої частини залози, регіонарні метастази в парастернальні або надключичні лімфатичні вузли чи збільшення уражених підпахвинних лімфовузлів). Наявність будь-якої з ознак неоперабельності поєднувалася з 3-річним показником одужання, який дорівнює 0% (безрецидивна виживаність). Для закриття дефекту грудної стінки можна використовувати методику Гандельгайма або Бека. Вибір шкірного клаптя залежить від форми і довжини дефекту в зоні максимального натягу зрощених країв рани, які визначаються об'ємом видалених тканин і антропометричними характеристиками хворого. Більш широке впровадження в повсякденну практику методики Гандельгайма та Бека достовірно сприятиме зниженню рівня рецидивів раку грудної залози при набряковій формі захворювання.**

Ключові слова: *набряковий рак грудної залози; розширені оперативні втручання; комплексне лікування; рецидив.*

ВСТУП

Незважаючи на те що для більшості випадків раку грудної залози (РГЗ) розроблено детальні рекомендації щодо забезпечення найбільш ефективного лікування, є групи пацієнтів з агресивними формами захворювання, наприклад, набряковим раком грудної залози (НРГЗ), які все ще потребують пошуку варіантів терапії для покращення результатів безрецидивного періоду та загальної виживаності [1].

Цим хворим після системного лікування необхідні додаткові діагностичні процедури (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, сканування кісток, повторне імуногістохімічне дослідження, визначення ступеня набряку) та, як правило, розширене хірургічне втручання [2]. У разі великого розміру пухлини або дифузної форми РГЗ часто доводиться застосовувати розширені методики оперативного втручання, щоб провести його радикально та мінімізувати ризик рецидиву [3].

Негайна (одномоментна) реконструкція не рекомендована у зв'язку з високим ризиком місцевого рецидиву та ймовірної втрати життєздатного клаптя шкіри. Більшість авторів рекомендують проводити реконструкцію через 1–2 роки після первинної операції, за відсутності рецидивування хвороби. З іншого боку, у пацієнтів з НРГЗ дуже важливо виконувати операцію з «чистими» краями, і це зазвичай вимагає видалення додаткових тканин шкіри. А для закриття великих дефектів шкіри можна використовувати негайну реконструкцію грудних залоз (LD, DIEP, TRAM-лоскути). Таким чином, реконструкція дає можливість робити операцію ширше і радикальніше. Крім цих варіантів реконструкції, можливим є використання методик Бека або Гандельгайма для закриття широких ран [4], вони підвищують радикальність операцій, є більш безпечними в плані розвитку рецидиву раку, крім того, відсутній ризик втрати клаптя шкіри [5].

Після потенційно вилікуваного РГЗ за пацієнтами зазвичай спостерігають протягом багатьох років. Міжнародні дані показують, що приблизно у 10% жінок протягом 5 років розвивається рецидив РГЗ [6, 7].

НРГЗ характеризується декількома відмінними біологічними особливостями [8]: ці пухлини частіше низькодиференційовані; рецептор-негативні. У деяких роботах стверджується, що існує пряма кореляція між НРГЗ та гіперекспресією HER-2/neu [9].

Деякі дослідники відносять тотальний набряк (істино-набрякова форма) грудної залози, крім IV стадії захворювання, до одного з важливих факторів несприятливого прогнозу НРГЗ [10].

Відомі спроби уникнути операції, але вони були вкрай не вдалими. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 102 пацієнток з місцево-поширеним РГЗ, з яких у 80% відмічали T4b–d та/або ураження лімфовузлів. Передопераційна хіміотерапія (за різними схемами) була ефективною в 59% випадків, додаткова променева терапія підвищила ефективність до 83% (у тому числі повний ефект відмічали у 58% випадків). Але водночас 3- і 5-річна безрецидивна виживаність становила лише 19 і 9%; і 3- та 5-річна загальна виживаність — 27 та 10% відповідно. Повернення захворювання у 31% випадків проявлялося розвитком місцевого рецидиву та у 15% — одночасним розвитком місцевого рецидиву та віддалених метастазів [11].

Первинна реконструкція грудної залози не перешкоджає проведенню перед- та післяопераційної променевої терапії, неоад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії [12].

Метою дослідження є оцінка ефективності хірургічних підходів у пацієнтів з НРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 39 хворих на НРГЗ T4bN0–3M0, які в період з 2020 до 2023 р. проходили комплексне лікування в Національному інституті раку України. Окрім нео- та ад'ювантної хіміотерапії, 19 пацієнткам виконано розширену радикальну мастектомію за методиками Бека або Гандельгайма. 20 хворим проведено традиційну (за Мадденом) модифіковану радикальну мастектомію.

Хіміотерапію в неоад'ювантному режимі (8 курсів) проводили за схемою: 1) 4AC +12P; 2) TP (трастузумаб+паклітаксел) для хворих з гіперекспресією Her-2/neu. Антиестрогенну терапію проводили тамоксифеном або інгібіторами ароматази, аналогами гіпоталамічного рилізинг-фактора за показаннями.

Проте ми звертали особливу увагу на динаміку клінічних та рентгенологічних проявів під час неоад'ювантної терапії у пацієнток з НРГЗ. До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак (набряк, поширене ураження регіонарних лімфатичних колекторів) хірургічне лікування не проводилося у зв'язку з високим відсотком локальних рецидивів.

Наявність будь-якої з абсолютних ознак неоперабельності поєднувалася з 3-річним показником одужання на рівні 0% (безрецидивна виживаність).

РЕЗУЛЬТАТИ

Вивчаючи дані групи з 20 пацієнтів, у яких з тих чи інших причин не досягнуто ефекту повного зникнення перерахованих вище симптомів, ми отримали дуже високий відсоток рецидивів (табл. 1).

Таблиця 1. Ознаки категоричної неоперабельності

Ознаки категоричної неоперабельності	Частота місцевих рецидивів + метастази протягом 3 років, n (%)
Збереження набряку, що виходить за межі грудної залози (або його збільшення)	5 (25,0)
Метастази на шкірі, що виходять за межі грудної залози	9 (45,0)
Метастази в парастернальні або надключичні лімфатичні вузли (або збільшення уражених пахвинних лімфатичних вузлів)	6 (30,0)
Усього	20 (100,0)

p <0,05.

Радикальна мастектомія з дослідженням чистоти країв та пластикою за Гандельгаймом та Беком полягала у видаленні тканини грудної залози та прилеглої шкіри по периметру з підшкірною клітковиною на відстані 2–3 см назовні від макроскопічних країв залози, з обов'язковим дослідженням чистоти країв, підключично-аксилярно-підлопатковій лімфаденектомії. Дефект, що утворився, було закрито за методиками Гандельгайма або Бека.

Застосування розширеного хірургічного втручання дозволило підвищити безрецидивну виживаність, насамперед за рахунок зниження відсотка рецидивів, порівняно з аналогічною групою пацієнток, яким було виконано радикальну мастектомію в стандартному обсязі (табл. 2).

Рецидиви класифікували як місцеві (у зоні післяопераційного рубця) чи локорегіонарні, якщо вони виникли в зоні післяопераційного рубця та в ділянці регіонарних лімфатичних колекторів.

ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення варіанта пластичного закриття дефекту грудної стінки необхідно враховувати довжину дефекту в зоні максимального натягу шкірних країв рани та підшкірної клітковини, а також стан хворого, антропометричні характеристики. Тому ми обрали один з варіантів (техніку Гандельгайма або ж Бека).

У групі радикального розширеного хірургічного втручання за методикою Гандельгайма або Бека рецидив було зареєстровано у 3 (16%) пацієнтів (повний набір даних був доступний для 19 хворих) з інтервалом без рецидиву захворювання 10–35 міс. Загалом у 7 пацієнтів розвинувся рецидив і метастатичне захворювання, а у 4 хворих — лише метастатичне захворювання. Більшість рецидивів виникали на другому або третьому році після встановлення діагнозу. Ці показники є значно нижчими в порівнянні з результатами традиційних хірургічних втручань. З іншого боку, техніки Гандельгайма та Бека залишають великі рубці, і ми не зможемо отримати привабливих косметичних результатів, навіть після відстроченої реконструкції грудної залози.

Це відкриття дає нам поштовх до подальших досліджень, щоб класифікувати пацієнтів і знайти тих, хто може бути потенційним кандидатом на негайну (одномоментну) реконструктивну операцію. У такому разі ми матимемо не тільки кращі косметичні результати, але й меншу кількість рецидивів. Отримані дані свідчать про те, що негайну (одномоментну) реконструкцію грудної залози не слід розглядати як абсолютне протипоказання для пацієнтів з НРГЗ. Хворі з хорошою відповіддю на системне лікування та чистими краями резекції, пацієнти з переходом у набрякову форму (ураження менше 30% тканини залози) або інші категорії повинні бути розглянуті для негайної реконструктивної хірургії, і це є темою наших подальших досліджень.

Реконструктивна хірургія дає нам не тільки косметичні результати, але й позитивний психологічний вплив на пацієнтів, що також обумовлює кращі віддалені результати. Крім того, негайна реконструкція грудної залози також має фінансові переваги для медичних систем. Підсумовуючи всі переваги, ми повинні надати більше результатів досліджень щодо негайної реконструкції грудної залози для певних груп пацієнтів з НРГЗ.

ВИСНОВКИ

На підставі наявних результатів спостереження можна сказати, що після лікування пацієнток з НРГЗ ризик рецидиву є найвищим у перші 2–3 роки, а потім постійно знижується.

Виконання хірургічного втручання в обсязі радикальної розширеної модифікованої мастектомії за методикою Гандельгайма чи Бека при НРГЗ дозволяє знизити ризик локорегіонарного рецидивування до 16% протягом 3 років порівняно з 34% у разі використання традиційних радикальних мастектомій (p <0,001).

До зникнення певних клініко-рентгенологічних ознак хірургічне лікування не проводиться через високий відсоток місцевих рецидивів (збереження або збільшення набряку всієї або більшої частини залози, регіонарні метастази в парастернальні або надключичні лімфатичні вузли чи збільшення уражених підпахвинних лімфовузлів). Наявність будь-якої з ознак неоперабельності асоціювалася з 3-річним показником одужання, рівним 0% (безрецидивна виживаність).

Для закриття дефекту грудної стінки можна використовувати методики Гандельгайма або Бека. Вибір шкірного клаптя

Таблиця 2. Частота рецидивів залежно від варіанта операції

Варіант операції	Кількість операцій, n	Рецидиви ± метастази, %	Безрецидивний період, міс	Загальна виживаність, міс
Традиційна радикальна мастектомія (за Мадденом)	20	34±7,6	19,3±3,3	42,0±4,0
Радикальна мастектомія з дослідженням чистоти країв та пластикою за Гандельгаймом або Беком	19	16,0±3,9	30,9±3,3	64,3±5,2

***p* <0,001** <0,008 <0,014 <0,001.

залежить від форми і довжини дефекту в зоні максимального натягу зрощених країв рани, які визначаються об'ємом видалених тканин і антропометричними характеристиками хворого.

Більш широке впровадження в повсякденну практику використання методик Гандельгайма та Бека достовірно сприятиме зниженню рівня рецидивів РГЗ при набряковій формі захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Francies, F., Hull, R., Khanyile, R., & Dlamini, Z. (2020). Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *American Journal of Cancer Research*, *10*(5), 1568–1591. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509398.

2. Smolanka, I., Bagmut, I., Movchan, O., Sheremet, M., Lyashenko, A., Smolanka, I. (Jr), ... Hnatyuk, R. (2022). Radically extended modified mastectomy of t4b-dn0-3m0 primary inflammatory breast cancer as a tool to minimize the risk of recurrence. *Romanian Journal of Medical Practice, 17*(3), 120–124. doi: 10.37897/RJMP.2022.3.2.

3. Karadsheh, M., Katsnelson, J., Ruth, K., Weiss, E., Krupp, J., Sigurdson, E., ... Patel, S. (2021). Breast Reconstruction in Inflammatory Breast Cancer: An Analysis of Predictors, Trends, and Survival from the National Cancer Database. *Plastic and Reconstructive Surgery-Global Open*, 9(4), e3528. doi: 10.1097/GOX.0000000000003528.

4. Patel, S., Ng, M., Nardello, S., Ruth, K., & Bleicher, R. (2018). Immediate breast reconstruction for women having inflammatory breast cancer in the United States. *Cancer Medicine*, *7*(7), 2887–2902. doi: 10.1002/cam4.1546.

5. Smolanka, I., Bagmut, I., Sheremet, M., Movchan, O., & Lyashenko, A. (2021). Delayed breast reconstruction with tram-flap and various modifications after radical mastectomy. *Journal of Medicine and Life*, *14*(6), 847–852. doi: 10.25122/jml-2021-0354.

6. American Cancer Society. (2021). *Cancer Facts and Figures 2020.* Retrieved from http://www.cancer.org.

7. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. А. Ф. Шипко (Ред.), *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23, 129.

8. Rogic, A., Pant, I., Grumolato, L., Fernandez-Rodriguez, R., Edwards, A., Das, S., ... Aaronson, S. A. (2021). High endogenous CCL2 expression promotes the aggressive phenotype of human inflammatory breast cancer. *Nature Communications*, *12*, 6889–6898. doi.org/10.1038/s41467-021-27108-8.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). (2020). *Breast cancer*. Retrieved from https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

10. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, *5*(2), 77–106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

11. Lin, H., Huili, Q., Qian, W., & Yuhua, S. (2020). Lymphedema in survivors of breast cancer. *Oncology Letters*, *19*(3), 2085–2096. doi: 10.3892/ol.2020.11307.

12. Park, K., Allam, O., Chandler, L., Ali Mozzafari, M., Ly, C., Lu, X., & John, A. (2020). Surgical management of lymphedema: a review of current literature. *Gland Surgery*, *9*(2), 503–511. doi: 10.21037/gs.2020.03.14.

Surgery of inflammatory breast cancer

I.I. Smolanka, O.V. Movchan, A.O. Lyashenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. The study ***aims*** to evaluate the effectiveness of using the methods of extended surgical interventions in patients with primary inflammatory breast cancer. ***Materials and methods.*** The study included 39 patients with inflammatory breast cancer T4bN0–3M0 who during 2020 to 2023 received comprehensive treatment at National Cancer Institute of Ukraine. Besides neo- and adjuvant chemotherapy, an extended radical mastectomy using a technique by Handelheim and Beck was performed in 19 patients. In 20 patients a traditional (Madden) modified radical mastectomy was done. ***Results.*** Radical extended mastectomy allows to reduce the incidence of locoregional metastasis to 16% within 3 years compared to 34% when using traditional radical mastectomies. A total of 7 patients developed recurrence and metastatic disease, and 4 patients developed only metastatic disease. Most relapses occurred in the second or third year after diagnosis. These indicators are significantly lower compared to the indicators after traditional surgical interventions. On the other hand, the Handelheim or Beck techniques leave large scars, and we will not be able to obtain attractive cosmetic results, even after delayed breast reconstruction. ***Conclusion***. Based on the available results of follow-up after IBC treatment, the risk of recurrence is highest in the first 2–3 years, and then it constantly decreases. Performing a surgical intervention in the scope of a radical extended modified mastectomy using the Handelheim or Beck technique in inflammatory breast cancer treatment allows to reduce the cases of locoregional recurrence to 16% within 3 years compared to 34% when using traditional radical mastectomies ($p < 0.001$). Until the disappearance of certain clinical and radiological signs, surgical treatment is not carried out, due to the high percentage of local recurrences (preservation or increase in swelling of the entire or most part of the gland, regional metastases in the parasternal or supraclavicular lymph nodes, or an increase in the affected axillary lymph nodes). The presence of any signs of inoperability was associated with a 3-year recovery rate equal to 0% (relapse-free survival). Handelheim or Beck technique can be used to close the chest wall defect. The choice of a skin flap depends on the shape and length of the defect in the zone of maximum tension of the fused edges of the wound, which are determined by the volume of removed tissue and the anthropometric characteristics of the patient. Wider implementation of the Handelheim and Beck method in everyday practice will reliably lead to a decrease of inflammatory breast cancer recurrence.

Key words: inflammatory breast cancer; advanced surgery; comprehensive treatment; recurrence.

Адреса для листування:
Мовчан Олексій
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»
E-mail: aleexeymed@gmail.com

Correspondence:
Oleksii Movchan
33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: aleexeymed@gmail.com

О.В. Щербіна, О.В. Коваль, М.М. Жайворонок

Трансабдомінальна ультрасонографія в діагностиці поліпів ободової кишки

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Одержано 28.02.2023
Прийнято до друку 06.03.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.29919

Аденоматозні зазубрені поліпи товстої кишки характеризуються ризиком переродження у злоякісні пухлини. Методи колоректального скринінгу можуть запобігти цьому та знизити смертність внаслідок раку. *Мета.* Оцінити можливості трансабдомінальної ультрасонографії (УСГ) в діагностиці поліпів ободової кишки. *Матеріали та методи.* Проведено аналіз результатів трансабдомінальної УСГ у 74 пацієнтів, у яких під час гістологічного аналізу матеріалів було діагностовано поліп товстої кишки. Вік обстежуваних варіював у межах 31–78 років, серед них 46 (62,2%) чоловіків та 28 (37,8%) жінок. *Результати.* Усього було виявлено 172 поліпів — з них 33 (19,2±3,0%) у висхідній, 23 (13,4±2,6%) — у поперечній, 47 (27,3±3,4%) — у низхідній і 69 (40,1±3,7%) — у сигмовидній ободовій кишці. Кількість поліпів сигмовидної ободової кишки була достовірно (p <0,01) більшою, ніж в інших відділах ободової кишки. У 75 (43,6±3,8%) випадках розміри поліпів були меншими за 10 мм, у 97 (56,4±3,8%) — понад 10 мм (p <0,05). Кількість поліпів розміром <10 мм у висхідній ободовій кишці становила 12 (16,0±4,2%), розміром >10 мм — 21 (21,6±4,2%), у поперечній ободовій кишці — 6 (8,0±3,1%) та 17 (17,5±3,9%), у низхідній ободовій кишці — 19 (25,3±4,9%) та 28 (28,9±4,6%), а у сигмовидній ободовій кишці — 38 (50,7±5,8%) та 31 (32,0±4,7%) відповідно. Лише у сигмовидній ободовій кишці кількість виявлених поліпів розміром <10 мм достовірно (p <0,05) перевищувала кількість поліпів розміром >10 мм. У 79 (45,9±3,8%) випадках поліпи були на ніжці, у 93 (54,1±3,8%) — на широкій основі. У висхідній ободовій кишці було виявлено 13 (36,4±8,4%) поліпів на ніжці та 20 (63,6±8,4%) — на широкій основі (p <0,05). Для поперечної ободової кишки ці показники становили 6 (26,1±9,2%) та 17 (73,9±9,2%) (p <0,001), для низхідної ободової кишки — 16 (34,0±7,1%) та 31 (66,0±7,1%) (p <0,001), а для сигмовидної — 41 (59,4±5,9%) та 28 (40,6±5,9%) поліпів. Лише у сигмовидній ободовій кишці кількість виявлених поліпів на ніжці достовірно (p <0,01) перевищувала таку на широкій основі. Аденоматозні поліпи у 47 (40,3±4,5%) випадках були на ніжці, у 72 (59,7±4,5%) — на широкій основі (p <0,05), залозисті поліпи — у 32 (60,4) ±6,7%) випадках на ніжці, у 21 (39,6±6,7%) — на широкій основі (p <0,05). При УСГ аденоматозні поліпи на ніжці було виявлено у 46 (97,9±2,1%) з 47 випадків, на широкій основі — у 64 (88,9±3,7%) з 72, залозисті поліпи на ніжці — у 31 (96,9±3,1%) з 32 випадків, на широкій основі — у 15 (71,4±9,9%) з 21 відповідно. Поліпи на ніжці при УСГ виявляли достовірно (p <0,05) краще, ніж на широкій основі. При УСГ поліпи у висхідній ободовій кишці виявлено у 27 (81,8±6,7%), у поперечній ободовій кишці — у 18 (78,3±8,6%), у низхідній ободовій кишці — у 44 (93,6±3,6%), у сигмовидній ободовій кишці — у 67 (97,1±2,0%) випадках відповідно. Частота виявлення поліпів у сигмовидній ободовій кишці при УСГ виявилася достовірно вищою (p <0,05), ніж у висхідній та поперечній. Чутливість УСГ під час діагностики аденоматозних поліпів ободової кишки становила 87,4%, специфічність — 66,7%, точність — 86,4%. У діагностиці залозистих поліпів ободової кишки ці показники становили 92,5; 80,0; 91,4% відповідно. *Висновки.* Середня кількість поліпів товстої кишки у пацієнтів літнього віку є достовірно (p <0,05) більшою, ніж у молодому. Ультрасонографічно поліпи сигмовидної кишки виявляються достовірно (p <0,05) частіше, ніж висхідної та поперечної ободової кишки. Чутливість сонографічної колонографії в діагностиці аденоматозних поліпів становить 87,4%, залозистих поліпів — 92,5%, за розмірів поліпів <10 мм — 86,7%, >10 мм — 92,8% відповідно.

Ключові слова: *трансабдомінальна ультрасонографія; поліпи ободової кишки.*

ВСТУП

Поліпи товстої кишки є доброякісними утвореннями на поверхні слизової оболонки органа, частина з яких протягом 5–15 років може перероджуватися у злоякісні пухлини, проникаючи в глибокі шари стінки товстої кишки. Методи колоректального скринінгу можуть запобігти розвитку раку та знизити смертність внаслідок нього. Колоноскопія вважається «золотим стандартом», з яким порівнюють інші методи, хоча менш інвазивні методи, такі як комп'ютерна томографічна колонографія (КТК), стають дедалі популярнішими [1]. Ризик розвитку колоректального раку (КРР) підвищується серед осіб з аденоматозними поліпами, а також тих, у кого серед родичів першої лінії було виявлено онкопатологію. У пацієнтів з аденоматозними поліпами вірогідність виникнення КРР підвищується вдвічі, а якщо діагностовано рак у кількох родичів першого ступеня спорідненості, то ризик зростає у 3–4 рази [2, 3].

Літній вік, малорухливий спосіб життя, абдомінальне ожиріння, куріння та загальна кількість поліпів, виявлених під час контрольної колоноскопії, є факторами ризику розвитку КРР. Пацієнти із зазубреними поліпами I ступеня також потребують більш ретельного спостереження, ніж інші із залозистими поліпами. Зазубрені та сидячі поліпи розміром навіть менше 10 мм характеризуються вищою ймовірністю виникнення онкопатології, ніж залозисті поліпи на ніжці [4]. Захворюваність та смертність від КРР можуть знижуватися в міру поліпшення скринінгу та спостереження за пацієнтами з поліпами [5].

Методи скринінгу та спостереження значною мірою різняться за ефективністю. Основними показниками ефективності методів скринінгу є зниження захворюваності та смертності від КРР. Оскільки в більшості випадків цей вид онкопатології розвивається з передракових поліпів, що повільно ростуть, методи скринінгу і спостереження також можуть бути оцінені за їх здатністю виявляти поліпи різних розмірів і типів. Поліпи товстої кишки можна розділити на різні категорії: розміром до 5 мм (маленькі), від 6 до 10 мм (середні) та більші за 10 мм (великі). Поліпи розміром понад 10 мм зазвичай вважаються клінічно значущими, а поліпи до 5 мм — клінічно незначущими. Ефективний скринінг здатний виявляти поліпи середнього та великого розміру [6].

У переродженні аденоми товстої кишки на аденокарциному важлива роль відводиться генній трансформації в клітинах новоутворення [7]. За даними ряду авторів, приблизно 15–

35% випадків спорадичного КРР виникають за попередньої наявності зазубрених поліпів та аденом [8–12]. Проксимальні та дистальні гіперпластичні поліпи характеризуються підвищеним ризиком формування метахронних сидячих зубчастих поліпів [13, 14]. Деякі аденоми розміром до 9 мм можуть прогресувати до занедбаних станів протягом 2–3 років. Визначення біологічного значення цих поліпів є необхідним, щоб напрацювати показання до поліпектомії [15].

Колоноскопічна поліпектомія є основою ефективної профілактики КРР. Епідеміологічні дані зі США, де захворюваність на цей вид раку стабільно знижується паралельно з поліпшенням скринінгу, надають незаперечні докази ефективності поліпектомії [16, 17]. КТК є менш інвазивним методом, альтернативним колоноскопії. Результати багатоцентрових досліджень демонструють ефективність КТК у візуалізації поліпів та аденокарцином розміром 6–10 мм, що сприяло її включенню до програми скринінгу КРР. Показано, що скринінг за допомогою КТК для виявлення неоплазії на пізніх стадіях є ефективнішим, ніж колоноскопія [18, 19].

Під час рутинних сонографічних досліджень товстої кишки випадково можуть виявити великі поліпи на стінці у вигляді утворень округлої або овальної форми, з чітким контуром, зниженою ехогенністю. При кольоровому доплерівському дослідженні нерідко визначаються колірні судинні сигнали. Своєчасне виявлення таких утворень дозволить знизити частоту КРР, оскільки нерідко під час їх гістологічного дослідження виявляють ранню карциному [20].

Чутливість гідроколоносонографії поступово зростає зі збільшенням розмірів поліпів. Сонографія характеризується чутливістю, порівнянною з КТК, у разі уражень розміром понад 6 мм, але вона виявляється нижчою при розмірах пухлини менше 5 мм. Використання ультразвукової контрастної речовини значно покращує візуалізацію виявлених утворень, особливо на тлі фекальних залишків [21].

Цікавою є оцінка можливостей ультрасонографії (УСГ) під час діагностики поліпів ободової кишки.

Мета дослідження — оцінка діагностичної ефективності УСГ в ідентифікації, визначенні локалізації та поширеності раку ободової кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз результатів УСГ у 74 пацієнтів з поліпами ободової кишки. Діагноз «поліп» було встановлено в результаті колоноскопічного дослідження з біопсією. Вік обстежуваних варіював у межах 31–78 років, серед них було 46 (62,2%) чоловіків та 28 (37,8%) жінок. Кількість пацієнтів молодого віку (⩽44 роки) — 14 (18,9%), з них 9 (12,2%) чоловіків та 5 (6,7%) жінок, середнього віку (45–59 років) — 37 (50,0%): 21 (28,4%) чоловік та 16 (21,6%) жінок, від 60 років — 23 (31,1%): 16 (21,6%) чоловіків, 7 (9,5%) жінок відповідно (табл. 1).

УСГ органів черевної порожнини проводили після колоноскопічного дослідження. Деяким пацієнтам її здійснювали для скринінгу.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням однофакторного дисперсійного аналізу із застосуванням критеріїв хі-квадрату. Достовірність відмінностей між середніми показниками оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ

У 74 пацієнтів діагностували 172 поліпи, з них 33 (19,2±3,0%) — у висхідній ободовій кишці, 23 (13,4±2,6%) — у поперечній ободовій кишці, 47 (27,3±3,4%) — у низхідній ободовій кишці та 69 (40,1±3,7%) — у сигмовидній ободовій. Кількість поліпів сигмовидної ободової кишки була достовірно більшою, ніж низхідної ободової (p <0,05), поперечної ободової (p <0,001) та висхідної ободової (p <0,001) кишок. Крім того, поліпи низхідного відділу ободової кишки відмічали достовірно (p <0,01) частіше, ніж поперечного.

Серед пацієнтів молодого віку кількість поліпів становила 19 (11,0±2,4%), середнього віку — 74 (41,3±3,8%) (p <0,05) та похилого віку — 82 (47,7±3,8%) (p <0,05) відповідно. Середня кількість поліпів на одного хворого серед осіб молодого віку становила 1,36±0,41, середнього віку — 1,92±0,48, похилого віку — 3,57±0,67 відповідно. Середня кількість поліпів на одного пацієнта серед осіб похилого віку достовірно перевищувала відповідний показник осіб середнього (p <0,05) та молодого (p <0,01) віку (табл. 2).

З усіх поліпів висхідної ободової кишки (33 поліпи) на молодий вік припадало 4 (12,1±5,7%), середній вік — 15 (45,5±8,7%), на літній вік — 14 (42,4±8,6%) відповідно. Для поперечної ободової кишки (23 поліпи) ці показники становили — 3 (13,0±7,0%), 11 (47,8±10,4%) і 9 (39,1±10,2%), для низхідної ободової кишки (47 поліпів) — 7 (14,9±5,2%), 19 (40,4±7,2%) і 21 (44,7±7,3%) та для сигмовидної ободової кишки (69 поліпів) — 5 (7,2±3,1%), 26 (37,7±5,8%) і 38 (55,1±6,0%) відповідно. Частота виявлення поліпів серед осіб літнього віку виявилася найбільшою в сигмовидній ободовій кишці (55,1±6,0%), однак різниця всередині вікових груп між відділами ободової кишки не була достовірною.

Серед пацієнтів молодого віку (19 поліпів) кількість поліпів у висхідній ободовій кишці становила 4 (21,0±9,4%), у поперечній ободовій кишці — 3 (15,8±8,4%), у низхідній ободовій кишці — 7 (36,8±11,1%), у сигмовидній ободовій кишці — 5 (26,3±10,1%) відповідно. Серед осіб середнього віку ці показники (71 поліп) становили 15 (21,1±4,8%), 11 (15,5±4,3%), 19 (26,8±5,3%) та 26 (36,6±5,7%), а серед осіб похилого віку (82 поліпи) — 14 (17,1±4,2%), 9 (11,0±3,5%), 21 (25,6±4,8%) та 38 (46,3±5,5%) відповідно. Частота виявлення поліпів у сигмовидній ободовій кишці серед осіб літнього віку виявилася найвищою (46,3±5,5%), однак різниця всередині відділів ободової кишки між віковими групами не була достовірною.

За розмірами всі поліпи було розподілено на 2 групи: <10 мм (I група) та >10 мм (II група). У 75 (43,6±3,8%) випадках розміри поліпів були меншими за 10 мм, у 97 (56,4±3,8%) — понад 10 мм (p <0,05). Кількість поліпів у висхідній ободовій кишці в I групі становила 12 (16,0±4,2%), у II групі — 21 (21,6±4,2%), у поперечній ободовій кишці — 6 (8,0±3,1%) та 17 (17,5±3,9%), у низхідній ободовій кишці — 19 (25,3±4,9%) та 28 (28,9±4,6%), а в сигмовидній — 38 (50,7±5,8%) та 31 (32,0±4,7%). Лише в сигмовидній кишці кількість виявлених поліпів розміром менше 10 мм достовірно (p <0,05) перевищувала кількість поліпів розміром понад 10 мм.

У табл. 3 наведено порівняння частоти виявлення поліпів між відділами ободової кишки за розмірів менше і більше 10 мм. Поліпи розміром до 10 мм у сигмовидній ободовій кишці реєструвалися достовірно частіше, ніж у низхідній (p <0,01), поперечній (p <0,001) і висхідній (p <0,001) ободовій кишці. Такі поліпи в низхідній ободовій кишці

Таблиця 1. Розподіл випадків з урахуванням статі та віку пацієнтів, %

Вік, років	Стать		Усього
	чоловіки	жінки	
<45	9 (12,2)	5 (6,7)	14 (18,9)
45–59	21 (28,4)	16 (21,6)	37 (50,0)
⩾60	16 (21,6)	7 (9,5)	23 (31,1)
Усього	46 (62,2)	28 (37,8)	74 (100,0)

Таблиця 2. Розподіл випадків виявлення поліпів у різних відділах ободової кишки за віком

Вік, років	Кількість поліпів	Кількість пацієнтів	Середня кількість поліпів на пацієнта
⩽44	19 (11,0±2,4%)	14 (18,9±4,6%)	1,36±0,41
45–59	71 (41,3±3,8%)	37 (50,0±5,8%)	1,92±0,48
⩾60	82 (47,7±3,8%)	23 (31,1±5,4%)	3,57±0,67
			p 3–2 <0,05
			p 3–1 <0,01

Таблиця 3. Порівняння частоти виявлення поліпів між відділами ободової кишки за їх різних розмірів

Розміри поліпів, мм	Висхідна ободова кишка 1	Поперечна ободова кишка 2	Низхідна ободова кишка 3	Сигмовидна ободова кишка 4	Кількість поліпів
<10	12 (16,0±4,2%)	6 (8,0±3,1%)	19 (25,3±4,9%) *p* 3–2 <0,05	38 (50,7±5,8%) *p* 4–3 <0,01 *p* 4–2 <0,001 *p* 4–1 <0,001	75
>10	21 (21,6±4,2%)	17 (17,5±3,9%)	28 (28,9±4,6%) *p* 3–2 <0,05	31 (32,0±4,7%)	97

Таблиця 4. Порівняння частоти виявлення поліпів розміром менше і більше 10 мм усередині відділів ободової кишки

Відділи ободової кишки	Розмір поліпів, мм		Усього
	<10	>10	
Висхідна ободова кишка	12 (36,4±8,4%)	21 (63,6±8,4%) *p* <0,05	33
Поперечна ободова кишка	6 (26,1±9,2%)	17 (73,9±9,2%) *p* <0,001	23
Низхідна ободова кишка	19 (40,4±7,2%)	28 (59,6±7,2%)	47
Сигмовидна ободова кишка	38 (55,1±6,0%)	31 (44,9±6,0%)	69

Таблиця 5. Розподіл випадків виявлення поліпів у різних відділах ободової кишки за типом

Відділи ободової кишки	Тип поліпа		Усього
	на ніжці	на широкій основі	
Висхідна ободова кишка	13 (36,4±8,4%)	20 (63,6±8,4%) *p* <0,05	33
Поперечна ободова кишка	8 (26,1±9,2%)	15 (73,9±9,2%) *p* <0,001	23
Низхідна ободова кишка	16 (34,0±7,1%)	31 (66,0±7,1%) *p* <0,001	47
Сигмовидна ободова кишка	42 (59,4±5,9%) *p* <0,01	27 (40,6±5,9%)	69

відмічали достовірно частіше, ніж у поперечній ободовій кишці (*p* <0,05).

Як видно з табл. 4, у висхідній ободовій кишці частка поліпів розміром менше 10 мм становила 36,4±8,4%, а більше 10 мм — 63,6±8,4% (*p* <0,05), у поперечній ободовій кишці — 26,1±9,2% та 73,9±9,2% (*p* <0,001), у низхідній ободовій кишці — 40,4±7,2% та 59,6±7,2%, у сигмовидній ободовій кишці — 55,1±6,0% і 44,9±6,0% відповідно.

За типом всі поліпи було поділено на 2 групи: на ніжці та на широкій основі. У 79 (45,9±3,8%) випадках виявляли поліпи на ніжці, у 93 (54,1±3,8%) — на широкій основі. У висхідній ободовій кишці (33 поліпи) 13 (36,4±8,4%) поліпів було на ніжці, 20 (63,6±8,4%) — на широкій основі (*p* <0,05). Для поперечної ободової кишки (23 поліпи) ці показники становили 6 (26,1±9,2%) та 17 (73,9±9,2%) (*p* <0,001), для низхідної ободової кишки (47 поліпів) — 16 (34,0±7,1%) та 31 (66,0±7,1%) (*p* <0,001), а для сигмовидної кишки (69 поліпів) — 41 (59,4±5,9%) та 28 (40,6±5,9%). Лише у сигмовидній кишці кількість виявлених поліпів на ніжці достовірно (*p* <0,01) перевищувала кількість поліпів на широкій основі (табл. 5).

У табл. 6 наведено порівняння кількості поліпів різних розмірів залежно від їх типу. Серед поліпів на ніжці 36 (45,6±5,6%) мали розміри менше ніж 10 мм, а 43 (54,4±5,6%) — понад 10 мм. З-поміж поліпів на широкій основі 39 (41,9±5,1%) мали розмір до 10 мм, а 54 (58,1±5,1%) — понад 10 мм. Серед поліпів на широкій основі достовірно (*p* <0,05) переважали поліпи розміром понад 10 мм.

Як показано в табл. 7, за гістологічним типом всі поліпи було розділено на аденоматозні (119 випадків) і залозисті (53 випадки). Аденоматозні поліпи у 47 (40,3±4,5%) випадках були на ніжці, у 72 (59,7±4,5%) — на широкій основі (*p* <0,05), залозисті поліпи у 32 (60,4±6,7%) випадках — на ніжці, 21 (39,6±6,7%) — на широкій основі (*p* <0,05).

У табл. 8 представлено результати УСГ у діагностиці поліпів, виявлених у різних відділах ободової кишки під час колоноскопії. При УСГ поліпи у висхідному відділі ободової кишки виявлено у 27 (81,8±6,7%), у поперечному відділі — у 18 (78,3±8,6%), у низхідному відділі — у 44 (93,6±3,6%), у сигмовидній ободовій кишці — у 67 (97,1±2,0%) випадках відповідно. Частота виявлення поліпів у сигмовидній кишці при УСГ є достовірно вищою (*p* <0,05), ніж у висхідному та поперечному відділах ободової кишки.

У табл. 9 представлено результати УСГ у діагностиці поліпів з урахуванням гістологічного типу. При УСГ аденоматозні поліпи на ніжці було виявлено у 46 (97,9±2,1%) із 47 випадків, на широкій основі — у 64 (88,9±3,7%) із 72, залозисті поліпи на ніжці — у 31 (96,9±3,1%) з 32 випадків, на широкій основі — у 15 (71,4±9,9%) з 21 відповідно. Поліпи на ніжці при УСГ визначалися достовірно (*p* <0,05) краще, ніж на широкій основі (рис. 1–4).

Результати УСГ у діагностиці аденоматозних поліпів ободової кишки представлено в табл. 10. Чутливість УСГ

Таблиця 6. Порівняння кількості поліпів різних розмірів залежно від їх типу

Тип поліпів	Розмір поліпів, мм		Усього
	<10	>10	
На ніжці	36 (45,6±5,6%)	43 (54,4±5,6%)	79
На широкій основі	39 (41,9±5,1%)	54 (58,1±5,1%) *p* <0,05	93

Таблиця 7. Розподіл випадків поліпів у різних відділах ободової кишки за гістологічним типом

Поліпи ободової кишки (n=172)			
аденоматозні (n=119)		залозисті (n=53)	
на ніжці	на широкій основі	на ніжці	на широкій основі
47 (40,3±4,5%)	72 (59,7±4,5%) *p* <0,05	32 (60,4±6,7%) *p* <0,05	21 (39,6±6,7%)

Таблиця 8. Результати УСГ у діагностиці поліпів ободової кишки з урахуванням локалізації

Метод дослідження	Локалізація, n=172			
	Висхідна ободова кишка	Поперечна ободова кишка	Низхідна ободова кишка	Сигмовидна ободова кишка
Колоноскопія	n=33	n=23	n=47	n=69
УСГ	27 (81,8±6,7%)	18 (78,3±8,6%)	44 (93,6±3,6%)	67 (97,1±2,0%) *p* 4–3 <0,05 *p* 4–1 <0,05

Таблиця 9. Результати УСГ у діагностиці поліпів ободової кишки залежно від їх форми та гістологічного типу

Метод дослідження	Аденоматозні (n=119)		Залозисті (n=53)	
	на ніжці	на широкій основі	на ніжці	на широкій основі
Колоноскопія	47	72	32	21
УСГ	46	64	31	15
	(97,9±2,1%)	(88,9±3,7%)	(96,9±3,1%)	(71,4±9,9%)
	p <0,05		p <0,05	

становила 87,4%, специфічність — 66,7%, точність — 86,4%, позитивна прогностична цінність — 98,1%, негативна прогностична цінність — 26,7%.

Результати УСГ у діагностиці залозистих поліпів ободової кишки представлено в табл. 11. Чутливість УСГ становила 92,5%, специфічність — 80,0%, точність — 91,4%, позитивна прогностична цінність — 98,0%, негативна прогностична цінність — 50,0%.

ОБГОВОРЕННЯ

Аденоматозні зазубрені поліпи товстої кишки мають високий ризик переродження у злоякісні пухлини. Скринінг має велике значення для своєчасного виявлення великих поліпів, а це може знизити смертність від раку [1]. Методи скринінгу та спостереження за КРР сильно різняться за ефективністю. Остання визначається можливостями того чи іншого методу у виявленні поліпів різних розмірів. Поліпи розміром більше 10 мм зазвичай вважаються клінічно значущими і потребують видалення. За ефективного скринінгу можна виявляти поліпи середнього (5–10 мм) розміру [6].

Частина дослідників припускає, що для осіб з численними ректосигмоїдними гіперпластичними поліпами розміром до 10 мм характерний середній ризик розвитку прогресуючої неоплазії і вони потребують звичайної колоноскопії. M. Monachese та співавтори (2021) вважають, що особи з невеликими проксимальними та дистальними гіперпластичними поліпами мають підвищений ризик формування метахронних сидячих зубчастих поліпів [13, 14].

Колоноскопічна поліпектомія є золотим стандартом ефективної профілактики КРР. Додаткову підтримку надають рандомізовані контрольовані дослідження калу на приховану кров та гнучка сигмоїдоскопія [16, 17].

КТК є менш інвазивним методом, альтернативним колоноскопії. Результати багатоцентрових досліджень демонструють ефективність КТК у візуалізації поліпів розміром 6–10 мм, що сприяло її включенню до програми скринінгу КРР. Показано, що на пізніх стадіях неоплазії товстої кишки КТК дозволяє отримати більше інформації, ніж колоноскопія. Після негативного результату КТК щодо КРР рідко спостерігаються клінічні симптоми неоплазії [19].

Під час рутинної сонографії товстої кишки також випадково можуть виявити пристінкові утворення. Однак її ефективність є досить низькою. Використання кольорового

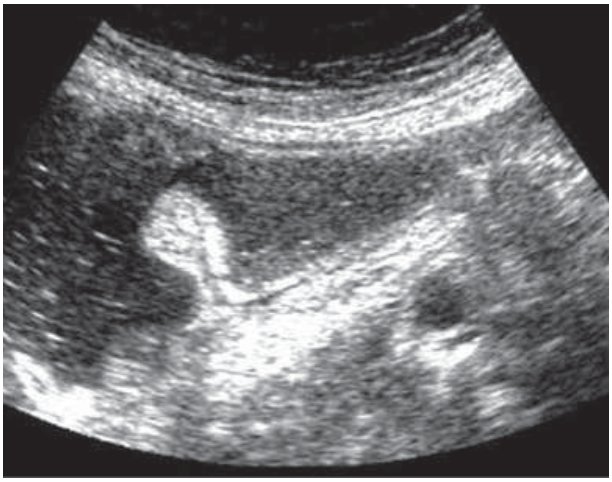


Рис. 1. Ультразвукова візуалізація поліпа на ніжці низхідної ободової кишки

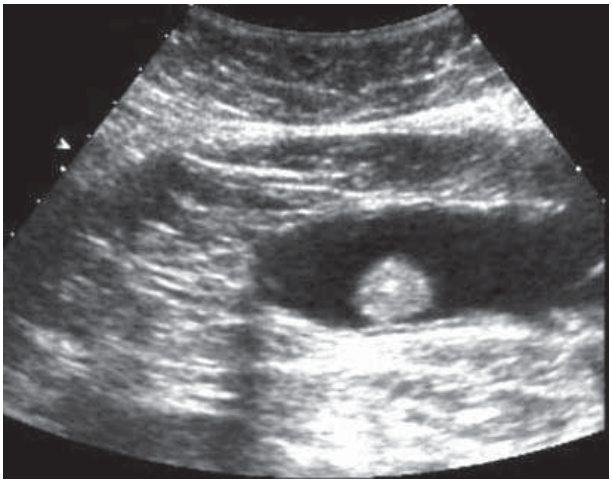


Рис. 3. Візуалізація поліпа на широкій основі (сидячий поліп)

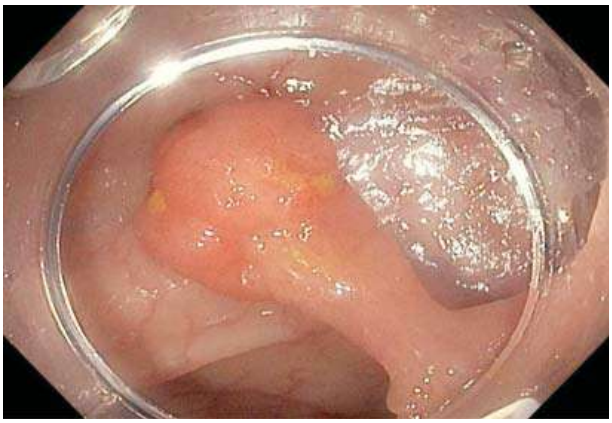


Рис. 2. Неоплазія с\3 низхідного відділу ободової кишки, на ніжці, 1,5×1,0 см у діаметрі (0–I p, Kudo IIIs+IIIL+Vi, JNET 2b) (що відповідає тубулярній аденомі товстої кишки з тяжкою дисплазією)

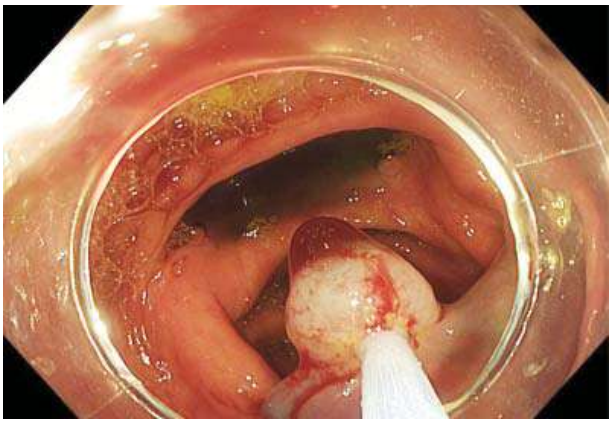


Рис. 4. Неоплазія висхідної ободової кишки, на широкій основі, 1,5×2,0 см у діаметрі (0–IIa, Kudo II, JNET 1) (що відповідає зубчастій аденомі на широкій основі) у процесі видалення (ендоскопічна слизова резекція (endoscopic mucosal resection — EMR)

Таблиця 10. Статистичні показники УСГ у діагностиці аденоматозних поліпів

Аденоматозні поліпи (n=125)			
є (n=119)		немає (n=6)	
поліпи при УСГ		поліпи при УСГ	
істинно позитивний	хибно негативний	істинно позитивний	хибно негативний
104	15	4	2
Чутливість, %		87,4	
Специфічність, %		66,7	
Точність, %		86,4	
Позитивна прогностична цінність, %		98,1	
Негативна прогностична цінність, %		26,7	

Таблиця 11. Статистичні показники УСГ у діагностиці залозистих поліпів

Залозисті поліпи (n=58)			
є (n=53)		немає (n=5)	
поліпи при УСГ		поліпи при УСГ	
істинно позитивний	хибно негативний	істинно позитивний	хибно негативний
49	4	4	1
Чутливість, %		92,5	
Специфічність, %		80,0	
Точність, %		91,4	
Позитивна прогностична цінність, %		98,0	
Негативна прогностична цінність, %		50,0	

доплерівського режиму допомагає виявити колірні судинні сигнали в пухлинних утвореннях, тим самим допомагаючи оцінити характер неоплазії [20].

Гідроколоносонографія характеризується вищою чутливістю, ніж рутинна сонографія черевної порожнини, ефективність її поступово підвищується зі збільшенням розмірів утворень на стінках товстої кишки [21]. Результати УСГ, отримані нами, наближаються до даних інших дослідників, отриманих за допомогою КТК. У наших дослідженнях показано діагностичну значущість методу з урахуванням локалізації, розмірів та гістологічного типу поліпів ободової кишки.

ВИСНОВКИ

Середня кількість поліпів товстої кишки у пацієнтів літнього віку є достовірно (p <0,05) більшою, ніж у молодих осіб.

Ультрасонографічно поліпи сигмовидної кишки виявляють достовірно (p <0,05) частіше, ніж висхідної та поперечної ободової кишки.

Чутливість сонографічної колонографії в діагностиці аденоматозних поліпів становить 87,4%, залозистих поліпів 92,5%, за розмірів поліпів <10 мм — 86,7%, >10 мм — 92,8% відповідно.

Інформація щодо конфлікту інтересів: відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛИТЕРАТУРИ

1. Huck, M. B., & Bohl, J. L. (2016). Colonic Polyps: Diagnosis and Surveillance. *Clinics in Colon and Rectal Surgery, 29*, 296–305. doi: 10.1055/s-0036-1584091.

2. Lieberman, D. A., Rex, D. K., Winawer, S. J., Giardiello, F. M., Johnson, D. A., & Levin, T. R. (2012). United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology,143*(3), 844–857. doi: 10.3322/canjclin.56.3.143.

3. Lautrup, C. K., Mikkelsen, E. M., Lash, T. L., Katballe, N., & Sunde, L. (2015). Familial colorectal cancer risk may be lower than previously thought: a Danish cohort study. *Cancer Epidemiology, 39*(5), 714–719. doi: 10.1016/j.canep.2015.07.004.

4. Ye, X., Han, P., Wu, Z., Cui, Y., Chen, C., & Gao, Q. (202,). New management of surveillance in patients with baseline serrated polyps: a large single-center retrospective cohort study in China. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *35*(2), 181–190. doi.org/10.21203/rs.3.rs-1997952/v1.

5. Welch, H. G., & Robertson, D. J. (2016). Colorectal Cancer on the Decline--Why Screening Can't Explain It All. *The New England Journal of Medicine, 374*, 1605–1607. doi: 10.1056/NEJMp1600448.

6. Robertson, D. J., Kaminski, M. F., & Bretthauer, M. (2015). Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut*, *64*(6), 982–990. doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308076.

7. Crockett, S., & Nagtegaal, I. (2019). Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*, *157*(4), 949–966.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.041.

8. Abdeljawad, K., Vemulapalli, K. C., Kahi, C. J., Cummings, O. W., Snover, D. C., & Rex, D. K. (2015). Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointestinal Endoscopy, 81*, 517–524. doi: 10.1016/j.gie.2014.04.064.

9. Bailie, L., Loughrey, M., & Coleman, H. (2017). Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, *152*, 92–104. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.003.

10. Macaron, C., Vu, H., Lopez, R., Pai, R., & Burke, C. (2015). Risk of Metachronous Polyps in Individuals With Serrated Polyps. *Diseases of the colon and rectum*, *58*, 762–768. doi: 10.1097/DCR.0000000000000406.

11. Pereyra, L., Zamora, R., Gómez, E., Fischer, C., Panigadi, G. N., González, R., ... Boerr, L. (2016). Risk of Metachronous Advanced Neoplastic Lesions in Patients with Sporadic Sessile Serrated Adenomas Undergoing Colonoscopic Surveillance. *The American journal of gastroenterology, 111*, 871–878. doi: 10.1038/ajg.2016.120.

12. Anderson, J. C., Butterly, L. F., Robinson, C. M., Weiss, J. E., Amos, C., & Srivastava, A. (2018). Risk of Metachronous HighRisk Adenomas and Large Serrated Polyps in Individuals With Serrated Polyps on Index Colonoscopy: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology, 154*, 117–127.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.011.

13. Monachese, M., Mankaney, G., El-Khider, F., Rouphael, C., Lopez, R., & Burke, C. (2021). Association between baseline hyperplastic polyps and metachronous serrated lesions. *Gastrointestinal endoscopy, 93*, 1401–1407.e1. doi: 10.1016/j.gie.2020.11.028.

14. Gupta, S., Lieberman, D., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Kaltenbach, T., ... Rex, D. K. (2020). Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology, 158*, 1131–1153.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.026.

15. Vleugels, J. L. A., Hazewinkel, Y., Fockens, P., & Dekker, E. (2017). Natural history of diminutive and small colorrectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointestinal Endoscopy, 85*, 1169–1176. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.014.

16. Kahi, C. J. (2019). Reviewing the evidence that polypectomy prevents cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America, 29*, 577–585. doi: 10.1016/j.giec.2019.05.001.

17. Pellisé M. (2015). Colonoscopy in the screening, follow-up and treatment of colorectal cancer and precursor lesions. Colonoscopy in the screening, follow-up and treatment of colorectal cancer and precurcor lesions. *Gastroenterology and Hepatology,* 1, 1–7. doi: 10.1016/S0210-5705(15)30022-4.

18. Kaminski, M. F., Hassan, C., & Bisschops, R. (2014). Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, *46*, 435–449. doi: 10.1055/s-0034-1365348.

19. Kim, D. H., Pooler, B. D., Weiss, J. M., & Pickhardt, P. J. (2012). Five-year colorectal cancer outcomes in a large negative CT colonography screening conhort. *European Radiology*, *22*, 1488–1494. doi: 10.1007/s00330-011-2365-2.

20. Kuzmich, S., Harvey, C. Y., Kuzmich, T., & Tan, T. K. L. (2012). Ultrasound detection of colonic polyps: perspective. *The British Journal of Radiology*, *85*, e1155–e1164. doi: 10.1259/bjr/60593124.

21. Martínez García, D., Maria, T. B. A., Javier, E. B. M., Jose, M. L. L., Carlos, B. R., Francisco, J. M. P., ... Paula, R. E. (2021). Hydrocolonic Sonography. A Forgotten Technique. *Japanese J Gstro Hepato.*, *6*(21), 1–11. https://jjgastrohepto.org/wp-content/uploads/2021/07/JJGH-v6-1583.pdf.

Transabdominal ultrasound colonography in the diagnosis of colon polyps

O.V. Shcherbina, O.V. Koval, M.M. Zhaivoronok

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Resume. Adenomatous serrated colon polyps have a risk of turning into cancer. Colorectal screening methods can prevent and reduce cancer mortality. ***Objective.*** To assess the possibilities of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of colon polyps. ***Materials and methods.*** The results of transabdominal ultrasonography were analyzed in 74 patients in whom a colon polyp was diagnosed during histological analysis of the materials. The age of the examinees varied from 31 to 78 years, among them 46 (62.2%) men and 28 (37.8%) women. ***The results.*** A total of 172 polyps were detected — of them 33 (19.2±3.0%) in the ascending, 23 (13.4±2.6%) in the transverse, 47 (27.3±3.4%) in the descending and 69 (40.1±3.7%) in the sigmoid colon. The number of polyps in the sigmoid colon was significantly (p <0.01) higher than in other departments of the colon. In 75 (43.6±3.8%) cases, the size of polyps was less than 10 mm, in 97 (56.4±3.8%) cases — more than 10 mm (p <0.05). The number of polyps <10 mm in size in the ascending colon was 12 (16.0±4.2%), in the group with polyps >10 mm — 21 (21.6±4.2%), in the transverse colon — 6 (8.0±3.1%) and 17 (17.5±3.9%), in descending colon — 19 (25.3±4.9%) and 28 (28.9±4.6%), and in sigmoid colon — 38 (50.7±5.8%) and 31 (32.0±4.7%), respectively. Only in the sigmoid colon, the number of detected polyps with sizes <10 mm significantly (p <0.05) exceeded the number of polyps with sizes >10 mm. In 79 (45.9±3.8%) cases polyps were with the pedicle, in 93 (54.1±3.8%) cases were sessile. In the ascending colon, 13 (36.4±8.4%) were with pedicle, 20 (63.6±8.4%) were sessile (p <0.05). For transverse colon, these parameters were 6 (26.1±9.2%) and 17 (73.9±9.2%) (p <0.001), for descending colon — 16 (34.0±7.1%) and 31 (66.0±7.1%) (p <0.001), and for the sigmoid colon — 41 (59.4±5.9%) and 28 (40.6±5.9%) pieces. Only in the sigmoid colon, the number of detected polyps on the pedicle significantly (P <0.01) exceeded the number of sessile polyps. Adenomatous polyps in 47 (40.3±4.5%) cases were with pedicle, in 72 (59.7±4.5%) — sessile (p <0.05), glandular polyps

in 32 (60, 4±6.7%) of cases were with pedicle, in 21 (39.6±6.7%) — sessile (p <0.05). During ultrasound, adenomatous polyps with pedicle were detected in 46 (97.9±2.1%) of 47 cases, sessile polyps — in 64 (88.9±3.7%) of 72 cases, glandular polyps with pedicle — in 31 (96.9±3.1%) out of 32 cases, sessile polyps — in 15 (71.4±9.9%) out of 21 cases, respectively. Polyps with pedicle during USG were detected significantly (p <0.05) better than sessile polyps. During USG, polyps in the ascending colon were detected in 27 (81.8±6.7), in the transverse colon — in 18 (78.3±8.6), in the descending colon — in 44 (93.6±3.6%), in sigmoid colon — in 67 (97.1±2.0%) cases, respectively. The frequency of detection of polyps in the sigmoid colon during ultrasound was significantly higher (p <0.05) than in the ascending and transverse colon. The sensitivity of USG in the diagnosis of adenomatous polyps was 87.4%, specificity — 66.7%, accuracy — 86.4%. In the diagnosis of glandular polyps, these parameters were 92.5; 80.0, and 91.4%, respectively. ***Conclusions.*** The average number of colon polyps in the elderly is significantly (p <0.05) greater than in the young. Ultrasonographically, polyps of the sigmoid colon are detected significantly (p <0.05) more often than those of the ascending and transverse colon. The sensitivity of sonographic colonography in the diagnosis of adenomatous polyps is 87.4%, glandular polyps — 92.5%, with the size of polyps <10 mm — 86.7%, >10 mm — 92.8%, respectively.

Key words: transabdominal ultrasonography; colon polyps.

Адреса для листування:
Коваль Оксана Володимирівна
030049, Київ, Повітрофлотський просп., 9
E-mail: drkovalov@gmail.com

Correspondence:
Oksana Koval
030049, Kyiv, Povitroflotskyi Ave., 9
E-mail: drkovalov@gmail.com

Дослідження IMpower010: міжнародне рандомізоване відкрите дослідження III фази щодо застосування препарату Тецентрик® (атезолізумаб) у якості ад'ювантної терапії[2]

(після курсу хіміотерапії на основі препаратів платини у пацієнтів зі стадіями II-IIIA резектованого недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) з рівнем експресії PD-L1≥1%[2])

Застосування препарату Тецентрик® у якості ад'ювантної терапії продемонструвало достовірну перевагу ВБЗ** у порівнянні з кращою підтримуючою терапією у пацієнтів з рівнем PD-L1 ≥1% з резектованим НДКРЛ ст. II-IIIA* [2-3]

Кількість пацієнтів з ризиком

Тецентрик	248	235	225	217	206	198	190	181	159	134	111	76	54	31	22	12	8	3	3
Краща підтримуюча терапія	228	212	186	169	160	151	142	135	117	97	80	59	38	21	14	7	6	4	3

	Тецентрик®	КПТ
Медіана ВБЗ (95% ДІ), міс	Не досягнуто (36,1, НО)	35,3 (29,0, НО)
ВР	0,66 (0,50, 0,88; P=0,0039)[2-3]	

ВБЗ

Ад'ювантна терапія препаратом Тецентрик® продемонструвала на

34%

ЗНИЖЕННЯ

ризику рецидиву у порівнянні з кращою підтримуючою терапією

у пацієнтів з рівнем PD-L1 (≥1%) з резектованим НДКРЛ ст. II-IIIA*

Найбільші переваги щодо ВБЗ спостерігалися для підгрупи пацієнтів із високим рівнем PD-L1 (≥50%), а саме зниження ризику рецидиву захворювання або смерті на 57% порівняно з кращою підтримуючою терапією у пацієнтів із НДКРЛ стадії II-IIIA* (ВР 0,43; 95% ДІ (0,27-0,68)[3]

Тривалість лікування препаратом Тецентрик® становила 16 циклів, що відповідало іншим дослідженням з ад'ювантної терапії. Жодних нових сигналів щодо безпеки виявлено не було, профіль токсичності відповідав тому, про який повідомлялося раніше при монотерапії атезолізумабом.[2]

КПТ - краща підтримуюча терапія; ДІ - довірчий інтервал; НД - не досягнуто; НО - не оцінено

* Stage II-IIIA (TNM^{7th} edition)/select Stage II-IIIB (TNM^{8th} edition)

** Виживаність без ознак захворювання

Посилання:

1. Goldstraw P et al; The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. J Thorac Ocol, 2016;11(1):39-51. **2.** Felip E et al; Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2021;398:1344-1357. **3.** Felip E et al; Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIA NSCLC with high PD-L1 expression: sub analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. Presented at: European Lung Cancer Congress; 30 March – 2 April 2022. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_2): S71-S78,abstr.80O.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик®.

Склад: діюча речовина: atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Механізм дії. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, що блокує ліганд 1 програмованої смерті клітин (PD-L1) та блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1, наслідком чого є усунення опосередкованого PD-L1/PD-1 пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитілозалежної клітинної цитотоксичності. **Показання. Уротеліальна карцинома:** лікування дорослих пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1-позитивні імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥5% площі пухлини) або яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною. **Недрібноклітинний рак легень:** ад'ювантне лікування у режимі монотерапії після резекції та хіміотерапії на основі препаратів платини дорослим пацієнтам із НДКРЛ II-IIIA стадії з експресією PD-L1 на ≥1% пухлинних клітин. Лікування першої лінії у режимі монотерапії дорослих пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) із високою експресією PD-L1 (PD-L1-забарвлені пухлинні клітини ≥50% або PD-L1-забарвлені імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають ≥10% площі пухлини) та без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування першої лінії у комбінації з паклітакселом, зв'язаним з білком, та карбоплатином дорослих пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK. Лікування дорослих пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини, у пацієнтів з EGFR- або ALK-геномними пухлинними абераціями до отримання препарату Тецентрик® повинно спостерігатися прогресування захворювання на фоні терапії, що схвалена для НДКРЛ з такими абераціями. **Дрібноклітинний рак легені:** лікування першої лінії у комбінації з карбоплатином та етопозидом дорослих пацієнтів з дрібноклітинним раком легені на поширеній стадії (ГПС-ДКРЛ). **Гепатоцелюлярна карцинома:** лікування у комбінації бевацизумабом пацієнтів із неоперабельною або метастатичною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередню системну терапію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Рекомендоване дозування препарату Тецентрик® як монотерапії** при уротеліальній карциномі, НДКРЛ: 1200 мг кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Ад'ювантне лікування НДКРЛ: рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг кожні 3 тижні до одного року, якщо немає рецидиву захворювання або неприйнятної токсичності. **Рекомендації щодо дозування препарату Тецентрик® у разі застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами:** при НДКРЛ 1200 мг кожні 3 тижні Тецентрик® слід вводити до хіміотерапії та бевацизумабу за умови застосування в той самий день, при ДКРЛ 1200 мг кожні 3 тижні Тецентрик® слід вводити до хіміотерапії за умови застосування в той самий день, при ГЦК 1200 мг кожні 3 тижні Тецентрик® слід вводити до бевацизумабу за умови застосування в той самий день, бевацизумаб застосовується у дозі 15 мг/кг кожні 3 тижні, Тецентрик® застосовують до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. **Побічні реакції.** Для пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® як монотерапію, найбільш поширеними побічними реакціями (≥20%) пацієнтів були слабкість/астенія (48%), зниження апетиту (25%), нудота (24%), кашель (22%), задишка (22%) та інші. У пацієнтів з НДКРЛ та ДКРЛ, які отримували препарат Тецентрик® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, найбільш поширеними побічними реакціями (≥20%) пацієнтів були слабкість/астенія (49%), нудота (38%), алопеція (35%), запор (29%), діарея (28%), зниження апетиту (27%) та інші. При ГЦК найбільш поширеними побічними реакціями, що призвели до відміни препарату Тецентрик® були кровотеча (1,2%), підвищення рівня трансаміназ або білірубіну (1,2%), інфузійні реакції/синдром вивільнення цитокінів (0,9%), аутоімунний гепатит (0,6%) та інші. При ад'ювантному лікуванні НДКРЛ найбільш поширеними побічними реакціями (≥1%), які призвели до передчасної відміни препарату Тецентрик®, були пневмоніт (2,2%), гіпотиреоз (1,6%) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Вурмісвег, 4303, Кайсераугст, Швейцарія. Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Тецентрик® міститься в інструкції для медичного застосування, що затверджена наказом МОЗ України від 16.12.2021 р. №2797, реєстраційне посвідчення № UA/15872/01/01. Зміни внесені Наказом МОЗ України від 18.07.2022 р. № 1246.

Для розповсюдження/демонстрації/використання в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики.

У разі виникнення побічних явищ під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або за наявності скарги на якість лікарського засобу звертайтеся за телефоном: +380 (44) 354 30 40, факсом: +380 (44) 354 30 41 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com.

ТОВ «Рош Україна»,
м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5-й поверх.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua

M-UA-00000787

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

А.В. Лукашенко, В.В. Пацко, Ю.В. Остапенко, К.Д. Черченко

Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 7.03.2023
Прийнято до друку 20.03.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30217

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень. За кілька останніх десятиліть значного прогресу було досягнуто у вивченні епідеміології, факторів ризику та молекулярного профайлу ГЦК. Оновлено підходи до методів профілактики, скринінгу, діагностики та лікування пацієнтів із цією патологією, завдяки чому знижено смертність у багатьох країнах з високим рівнем захворюваності на ГЦК. Тим не менш, захворюваність та смертність продовжують зростати у всьому світі, у більшості випадків діагноз ГЦК встановлюють на пізніх стадіях [1]. У цьому огляді буде висвітлено переваги та загальні перспективи сучасних підходів, які можуть реально вплинути на загальне зниження навантаження ГЦК на соціум у найближчі кілька десятиліть.

Ключові слова: *гепатоцелюлярна карцинома; фактори ризику; діагностика; лікування.*

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ГЦК становить близько 80% від усіх злоякісних новоутворень печінки [2] та є однією з найпоширеніших причин смерті від онкозахворювань [1]. У 2020 р. у всьому світі було діагностовано 905 700 випадків цієї патології, а 830 200 людей померли від неї [1] (рис. 1, рис. 2).

Суттєва варіабельність ГЦК за показниками захворюваності та смертності залежно від географічного регіону спричинена різницею у впливі екологічних та інфекційних факторів ризику, доступності медичної інформації та допомоги, а також можливостях виявлення захворювання на ранній стадії. Майже 85% випадків ГЦК припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу, зокрема Східну Азію та Південну Африку [3, 4]. Тим не менш, тенденції до значного зростання захворюваності на цю патологію спостерігаються в західному світі, країнах Європейського Союзу і США.

За даними M. Mohammadian та співавторів [5], в Україні діагностують 1700 нових випадків ГЦК щороку, смертність від цієї хвороби становить більше 2200 осіб на рік.

На відміну від багатьох інших злоякісних захворювань, частота яких поступово знижується, кількість випадків ГЦК у всьому світі зростає [1]. Це захворювання займає друге місце після раку легені серед злоякісних новоутворень, що значно зменшують тривалість життя за аналізований період 2005–2015 рр., а саме на 4,6% [3, 4].

Відповідно до стандартизованого за віком показника захворюваності (Age standardized incidence rate — ASIRs), існує глобальна тенденція до повільного зниження захворюваності на ГЦК, починаючи з кінця 1990-х років, проте загальна кількість випадків продовжує збільшуватися паралельно з глобальним зростанням середньої тривалості життя у світі [6].

Якби вікова структура населення у 2015 р. була такою ж, як і у 2005 р., кількість випадків ГЦК становила б на 8% менше у 2015 р. у порівняно з 2005 р.

Частота виникнення цієї патології у США підвищилася у 2–3 рази за останні три десятиліття, що насамперед пов'язано з поширенням інфекції вірусного гепатиту С (ВГС) у когорті осіб, народжених у період 1945–1965 рр., а також зі збільшенням кількості випадків жирової трансформації печінки, викликаної ожирінням, в останні два десятиліття [6].

Вік виникнення ГЦК варіює в різних частинах світу. У Японії, Північній Америці та європейських країнах медіана захворюваності відповідає 60 рокам та старше, на відміну від країн Азії та африканського регіону, де це захворювання діагностують у віковому проміжку 30–60 років [7]. У дослідженні BRIDGE за участю 18 031 пацієнта з ГЦК на території 14 країн встановили середній вік виникнення хвороби 69; 65 та 62 роки в Японії, Європі та Північній Америці відповідно, у той час як у Південній Кореї та Китаї її діагностували переважно в 59 та 52 роки відповідно [7]. Достовірних даних щодо населення Африки недостатньо, але територіальне дослідження, опубліковане у 2015 р., показало, що вік виникнення ГЦК у Центральній Африці є значно меншим. Аналіз даних 1552 пацієнтів з 14 медичних центрів у 7 африканських країнах показав медіану діагностування цієї патології в 45 років.

Для ГЦК, спричинених вірусним гепатитом В (ВГВ), середній вік виявлення пухлини становить 32,5–37,6 року [8]. Ранній вік виникнення патології характерний для пацієнтів з Центральної Африки, але також був відмічений під час аналізу даних 59 907 осіб із США за період 2000–2012 рр. Дуже ранній вік (<40 років) розвитку ГЦК максимально асоційований із фактом народження в Західній Африці (скориговане відношення ризиків (СВР) 16,3; 95% довірчий інтервал (ДІ) 9,2–27,9; p <0,01), Центральній/Південній та на інших територіях Африки (СВР 11,0; 95% ДІ 4,5–23,7; p <0,01), Океанії (СВР 4,9; 95% ДІ 2,9–8,0; p <0,01), Східній Африці (СВР 3,5; 95% ДІ 1,5–6,8; p <0,01) [9]. Важливо, що у країнах Західної Африки, що характеризуються найменшим віком виникнення ГЦК, проживає близько 384 млн осіб — майже 30% населення Африки.

Загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів із ГЦК варіює досить сильно в різних частинах світу [7, 10]: у Тайвані та Японії вона є набагато більшою, ніж у Центральній Африці, де медіана виживаності становить усього 2,5 міс, що свідчить як про недостатність програм раннього виявлення, так і низьку доступність ефективного лікування [7, 10]. Тайвань та Японія мають найкращі результати лікування пацієнтів з ГЦК, у цих країнах існує розвинена система виявлення груп ризику та регулярне їх обстеження, що включає дослідження онкомаркерів (альфа-фетопротеїн (АФП; alpha fetoprotein — AFP), AFP-L3, дес-гама-карбокси-протромбін (des-gamma-carboxy prothrombin — DCP)) та якісне ультразвукове дослідження печінки для визначення ранніх вогнищевих змін [11]. Отже, >70% хворих на ГЦК, діагностовану в різних медичних центрах цих країн, підлягають радикальному лікуванню. Прогноз для пацієнтів із цією патологією в Південній Кореї, Китаї або Північній Америці, чи Європі є не таким сприятливим, як у Тайвані або Японії, адже у >60% первинних хворих виявляють розповсюджені пухлини [7]. Серед країн Африки найвищі показники ЗВ пацієнтів з ГЦК відмічено в Єгипті.

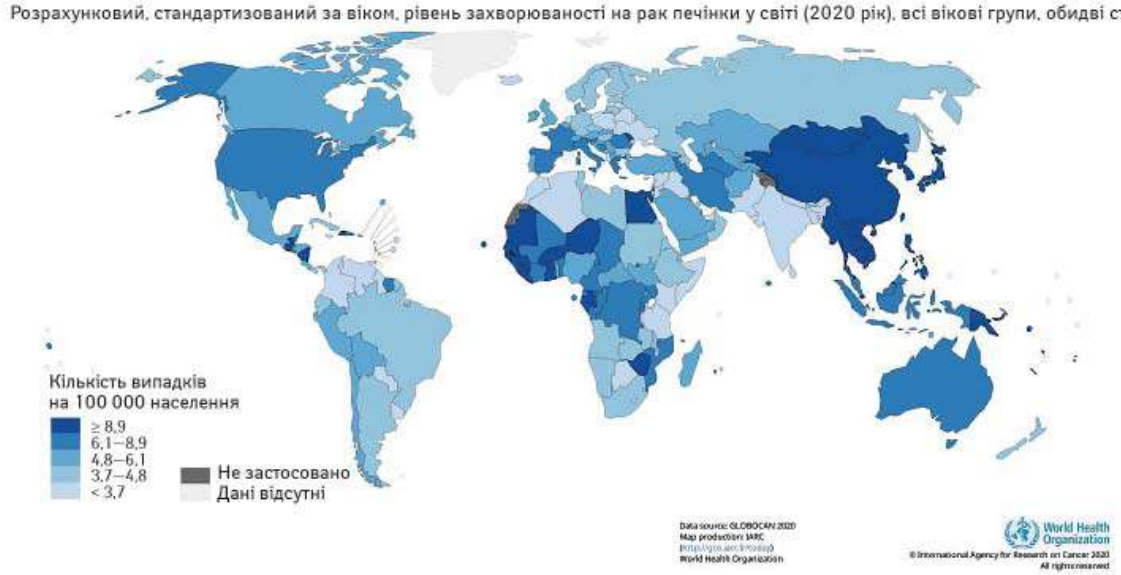


Рис. 1. Захворюваність на ГЦК, дані GLOBOCAN 2020

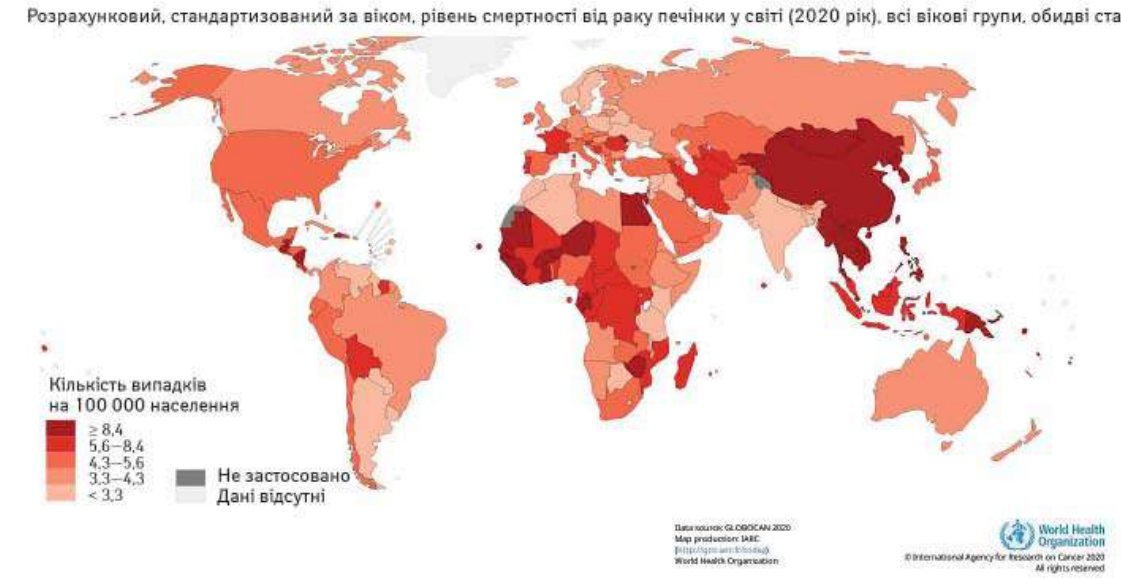


Рис. 2. Смертність від ГЦК, дані GLOBOCAN 2020

Що чітко пов'язано з нижчим рівнем пізнього діагностування в цій державі — 69% порівняно з 95% в інших африканських країнах (p <0,01), і можливістю в 76% хворих із Єгипту отримувати спеціальне лікування (у порівнянні з 3% в інших африканських країнах, p <0,01).

ФАКТОРИ РИЗИКУ

ВГВ, ВГС та цироз печінки. Хронічні ВГВ та ВГС призводять до 80% ГЦК в усьому світі [3, 12]. Хронічна інфекція ВГВ є провідною причиною виникнення ГЦК у державах Східної Азії та більшості африканських країн, за винятком Північної Африки, де серед причин ГЦК превалює ВГС [7, 8]. На сьогодні у близько 257 млн населення світу виявлено хронічний ВГВ, ця хвороба є і буде причиною 20 млн смертей між 2015 та 2030 р., у тому числі внаслідок гострої або хронічної форм ВГВ, що призведе до цирозу печінки та ГЦК, 5 млн смертей будуть спричинені безпосередньо ГЦК [13]. У близько 57 млн людей прогнозовано виникне хронічний ВГС, серед яких у 10–20% розвинуться тяжкі ускладнення, такі як цироз печінки, із декомпенсованою печінковою недостатністю та ГЦК [6, 14]. Вірус гепатиту С — основний чинник виникнення ГЦК у Північній Америці, Європі, Японії, деяких країнах Центральної Азії, включаючи Монголію, Північної Африки, Середнього Сходу, частково в Єгипті [7, 10].

В Україні інфекції, викликані ВГВ і ВГС, є одними з ключових проблем охорони здоров'я. Відповідно до даних Центру аналізу захворювань (Center for Disease Analysis Foundation — CDAF), серед дорослого населення кількість інфікованих ВГВ у 2020 р. становила 531 000, а ВГС — 1 342 000 [15], захворюваність є вищою серед чоловіків та осіб літнього віку, основне занепокоєння викликає показник пацієнтів, які отримали специфічне противірусне лікування, він становить менше 1% на рік. Поширеність ВГС і ВГВ є вищою серед груп ризику, таких як люди, які вживають ін'єкційні наркотики (HBsAg — 8,5% і анти-HCV — 56,3%) [16] або мають ВІЛ-інфекцію [17, 18].

У більшості випадків, зокрема у високорозвинених країнах, ГЦК пов'язана із цирозом печінки, що виник внаслідок затяжного хронічного гепатиту після інфікування ВГВ або ВГС. Загалом частота розвитку ГЦК на рік становить 2–5% серед пацієнтів із цирозом печінки, зумовленим ВГВ або

ВГС [19]. Однак ГЦК, асоційована із ВГВ, часто виникає і за відсутності цирозу печінки (30–50% випадків в ендемічних осередках, таких як Східна Азія та більшість країн Африки) [10]. На противагу цьому у когортних дослідженнях у США, де інфекція ВГВ не є ендемічною, було показано, що у понад 90% пацієнтів із ГЦК на фоні ВГВ відмічали цироз печінки [20]. Різниця в типі передачі ВГВ, початку та перебігу інфекції та впливах навколишнього середовища може пояснити вищу частоту ГЦК у хворих на ВГВ без цирозу в ендемічних районах поширення ВГВ.

Стеатогепатит та цукровий діабет. Стеатогепатит, або неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), є одним з найбільш поширених захворювань печінки та основним фактором ризику виникнення ГЦК у розвинених країнах [21, 22]. Від 10 до 20% випадків цієї онкопатології у США спричинені НАЖХП [23, 24]. У великих популяційних дослідженнях не було доведено достовірного зв'язку між НАЖХП та ГЦК, проте відмічено зростання ризику виникнення цього онкологічного захворювання у 2,6 раза у пацієнтів з НАЖХП порівняно із загальною популяцією. Цукровий діабет та/або ожиріння також є значними факторами ризику виникнення НАЖХП, яка в подальшому призводить до ГЦК у 37% первинних хворих у США. Виникнення цієї онкопатології в більшості випадків пов'язане з анамнезом хронічної хвороби печінки, НАЖХП-асоційовані ГЦК у порівнянні із ГЦК, спричиненими вірусними гепатитами, частіше виникають у пацієнтів літнього віку, тому варто на це зважати під час інтерпретації досліджень, що включають осіб віком від 65 років, у цій групі може переважати кількість ГЦК, спричинених НАЖХП. НАЖХП-асоційована ГЦК також може виникати за відсутності цирозу печінки [23, 25]. Популяційне дослідження, проведене в Міннесоті, до якого було включено 93 учасники, показало, що у 27% хворих на НАЖХП-асоційовану ГЦК не відмічали цирозу печінки. В іншому дослідженні (Veterans Health Administration study), до якого увійшли 1500 пацієнтів з ГЦК, встановили, що у осіб з НАЖХП-асоційованою ГЦК виявляли 5-кратне підвищення ризику виникнення цієї онкопатології без цирозу печінки порівняно з ГЦК, що була спричинена ВГС [26].

Цукровий діабет підвищує ймовірність виникнення ГЦК у 2–3 рази [19, 27, 28]. Інсулінорезистентність та подальша продукція активних форм кисню спричиняють запальні зміни в паренхімі печінки та запускають механізми канцерогенезу [29–31]. В одному з досліджень було висловлено припущення, що цукровий діабет підвищує ризик ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, однак це потребує подальшого вивчення [19, 28].

Алкоголь. Алкогольний цироз печінки є другою найпоширенішою причиною виникнення ГЦК у пацієнтів у США та Європі [7]. Метааналіз 19 досліджень (n=5650), проведений Світовим фондом дослідження раку (World Cancer Research Fund), показав статистично значуще зростання ймовірності розвитку вказаної патології на 4% за кожні 10 г алкоголю, що вживалися за добу [32]. Однак абсолютний ризик виникнення ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, спричиненим вживанням алкоголю, виявився нижчим, ніж у осіб з вірус-індукованим цирозом [33, 34]. У національному популяційному дослідженні, проведеному в Данії, було виявлено, що кумулятивний 5-річний ризик розвитку ГЦК становить 1,0% (95% ДІ 0,8–1,3%) серед усього населення цієї країни з вперше встановленим діагнозом «цироз печінки, спричинений алкоголем» у період 1993–2005 рр. (n=8482) [34]. Водночас популяційне дослідження за участю 3106 осіб із цирозом печінки, проведене у Сполученому Королівстві в період 1987–2006 рр., показало, що у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки відмічали вдвічі нижчий ризик виникнення ГЦК порівняно з хворими з цирозом, спричиненим хронічною вірусною інфекцією [34]. Ретроспективне когортне дослідження, що включало 450 осіб з алкогольним цирозом печінки, продемонструвало, що старший вік (⩾55 років) та тромбоцитопенія як ускладнення цирозу (кількість тромбоцитів <125,000 на мм^3) можуть бути незалежними факторами підвищеного ризику розвитку ГЦК [35].

Афлатоксин та аристохолієва кислота. Афлотоксин є мікотоксином із сильним гепатокарциногенним ефектом, що уражає багато зернових рослин та олійних культур [36]. Ураження рослин цим токсином значною мірою поширене в ареалах із високим рівнем захворюваності на ГЦК. Наприклад, >90% загального населення деяких країн Західної Африки уражені афлатоксином внаслідок неналежної обробки зерна після збирання, на відміну від мінімального ураження у західних країнах [37]. Провідну роль у печінковому канцерогенезі відіграє афлатоксин B1 (AFB1), що продукується *Aspergillus sp*. Афлатоксинове навантаження вважається основною причиною раннього початку ГЦК серед населення багатьох країн Субсахарської Африки [12, 36, 38]. AFB1 переважно спричинює мутацію кодону 249 у гені-супресорі пухлинного росту *TP53* (АГГ до АГТ), викликаючи заміну аргініну серином (R249S), що рідко спостерігається при інших злоякісних пухлинах [37]. Зміна R249S спостерігається у 50–90% випадків мутацій гена *TP53* у регіонах із високим рівнем контакту з афлатоксином і на 6% рідше відмічається у пацієнтів зі США [39, 40].

Підтверджено можливу взаємодію між ВГВ та афлатоксином, що підвищує ризик виникнення ГЦК [41]. Хронічна інфекція ВГВ може запустити шлях метаболізму неактивного AFB1 у мутагенний AFB1-9,9-епоксид цитохромом P459s. Некроз гепатоцитів та регенерація при хронічному ВГВ також підвищують імовірність AFB1-індукованої мутації TP53. На додаток репарація вирізання ядра клітин, що в нормі відповідає за видалення частин ДНК AFB1, пригнічується онкогенним протеїном вірусу гепатиту В [42].

Аристохолієва кислота (АК) — мутагенний компонент, наявний у рослині, відомій як Aristolichia або Asarum (дикий китайський імбир/хвилівник), що росте в дикій природі [43]. Рослини, які містять АК, використовували у традиційній китайській фітотерапії століттями. Сучасні дослідження із застосуванням методу секвенування показали, що значний відсоток ГЦК у пацієнтів з Азії, зокрема Китаю, Тайваню, В'єтнаму та Південної Азії, пов'язаний з вищим рівнем мутацій, викликаних контактом з АК [44, 45]. Тринуклеатидний контекст, характерний для контакту з АК, включає значний пік у 5'-ЦТГ3' (5'-ЦТГ3' у комплементарному ланцюзі) [45]. Велике дослідження з використанням гістопрепаратів 1400 пацієнтів з різних регіонів виявило вплив АК у 78% випадків ГЦК в Тайвані, 47% — в Китаї, 29% — в Південній Азії, 13% — у Південній Кореї, 2,7% — у Японії, 4,8% — у Північній Америці та 1,7% — у країнах Європи [45]. Одне дослідження з випадковими зразками ГЦК 200 000 пацієнтів з Тайваню за період 1997–2003 рр. показало, що близько ⅓ населення мало контакт з АК [46]. Дозозалежне відношення між контактом із цією кислотою та ризиком виникнення ГЦК також було доведено у пацієнтів з Тайваню [47].

Інші причини цирозу печінки. Решта хронічних хвороб печінки, таких як захворювання жовчних протоків, генетичні або метаболічні розлади, можуть призводити до цирозу печінки і в подальшому — до виникнення ГЦК, але пропорція цих причин у генезі ГЦК становить від <5% до 10% у всьому світі [12].

Протективні фактори. Кава, статини, метформін та ацетилсаліцилова кислота показали протективний ефект проти розвитку ГЦК за даними багатьох ретроспективних досліджень [48–51]. Хоча щодо жодної із цих речовин його не було доведено у великих рандомізованих дослідженнях, вживання кави наразі рекомендоване Європейською асоціацією з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL) у клінічних практичних рекомендаціях щодо ГЦК [52].

Фармакологічна супресія вірусу гепатиту В або активності вірусу гепатит С високоефективними противірусними препаратами знижує ризик виникнення ГЦК на 50–80% [53–56]. Ефект спрямованого противірусного лікування (СПЛ)

при ВГС став предметом широких дискусій після отримання даних щодо підвищення ризику рецидиву ГЦК у пацієнтів, які отримали СПЛ після завершення радикального лікування на ранніх стадіях ГЦК відповідно до даних чотирьох ретроспективних досліджень у госпіталях Іспанії [57]. Ретроспективне дослідження італійських учених у когортах, що включали 59 пацієнтів з ГЦК, показало схожі результати [58]. Інше ретроспективне випробування підтвердило незначну тенденцію до підвищення ризику рецидиву ГЦК після трансплантації печінки (ТП) у 5 (28%) з 18 хворих, які отримали противірусну терапію з приводу ВГС у порівнянні з 6 (10%) з 63 осіб, що не проходили такого лікування [59]. У ході невеликого одноцентрового дослідження в США було виявлено високий рівень виникнення ГЦК після противірусного лікування в пацієнтів з цирозом печінки, спричиненим вірусом гепатиту С [60]. Однак ряд досліджень показав негативні результати під час спроб довести зв'язок між СПЛ та рецидивом ГЦК [61–63]. Ретроспективне багатоцентрове дослідження, результати якого було опубліковано у 2019 р., включало 793 учасники з ВГС-асоційованою ГЦК, 38% з яких отримували СПЛ, з урахуванням додаткових варіантів, і не показало зв'язку між віддаленими результатами лікування пацієнтів з ГЦК і СПЛ (hazard ratio (HR) 0,90; 95% ДІ 0,80–1,16) [63]. Загалом можливість підвищення ризику рецидиву ГЦК внаслідок застосування комплексної противірусної терапії не була підтверджена в багатоцентрових дослідженнях, тим не менше, подальші дослідження мають бути проведені для отримання точної відповіді на питання, чи є зв'язок між противірусною терапією та вірогідністю рецидиву цієї онкопатології.

Хоча асоціація між СПЛ та ризиком рецидивування ГЦК після радикального лікування залишається неясною, успішна противірусна терапія однозначно знижує ризик появи цього онкологічного захворювання *de novo* [64].

Молекулярні особливості канцерогенезу ГЦК. У ході інтегративних досліджень із секвенування комбінованого екзона, аналізу транскриптонів та ретельної генетичної характеристики ГЦК було виявлено гетерогенність пухлин на гістомолекулярному рівні, різниця в молекулярних особливостях відповідала клінічним даним [65–67]. За результатами одного валідованого аналізу ідентифіковано шість сталих підгруп ГЦК, визначених як G1–G6, що були пов'язані зі специфічними генетичними та клінічними характеристиками [68, 69]. Мутації у промоутері *TERT* (виявляли у 44–65% пацієнтів ГЦК, відповідає за регуляцію транскрипції каталітичної субодиниці теломерази), *CTNNB1* (відмічали у 27–40%, кодує бета-катенін, прото-онкоген у сигнальному шляху WNT) та *TP53* (описаний у 21–31% випадків, головний регулятор клітинного циклу) виявлялися найбільш частими [65, 70]. Специфічна клінічна картина цього онкозахворювання може відповідати конкретній генетичній альтерації [70]. Наприклад, промоутер *TERT* та мутація *TP53* пов'язані зі зниженням виживаності [65, 68], трансдуктор інтерлейкіну-6-янус-кінази та активатор транскрипції шляху активації без *TERT*, *CTNNB1* або альтерації шляху *TP53* супроводжують ГЦК, що виникає на фоні стеатогепатиту. Описані інтегровані аналізи підкреслюють молекулярне різноманіття ГЦК, відмінності в етіології та механізмах канцерогенезу [70].

Загалом близько $^1/_4$ ГЦК мають молекулярні або генетичні альтерації, на які потенційно спрямована дія затверджених ліків, підігріваючи інтерес до використання молекулярних «підписів» у розробці таргетних терапевтичних досліджень [66, 71], випробування, у яких проспективно характеризується ГЦК методом секвенування наступного покоління у пацієнтів, що отримали системну терапію, починають показувати взаємодію між альтерацією, різними внутрішньоклітинними сигнальними шляхами та рівнем контролю захворювання у відповідь на специфічні класи системної терапії. Наприклад, у пацієнтів із ГЦК, що отримували лікування інгібіторами імунних мішеней, активація мутацій у сигнальному шляху Wnt/бета-кетаніну була пов'язана з нижчими контролем хвороби та рівнем виживаності [71].

ПРОФІЛАКТИКА ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Попередження хронічних ВГВ та ВГС. Первинна профілактика — важливий і, можливо, єдиний реалістичний підхід для зменшення тягаря ГЦК у країнах з обмеженими ресурсами, де вірусний гепатит є ендемічним, а варіантів лікування для пацієнтів з вірусним гепатитом та ГЦК небагато.

В ендемічних районах ВГВ переважно передається через контакт з інфікованою кров'ю, часто вертикально: від матері до дитини внутрішньоутробно або під час пологів, а також горизонтально — від членів сім'ї до немовлят та дітей [12]. Популяційне дослідження, проведене в Тайвані, показало, що захворюваність на ГЦК була в чотири рази вищою в когорті невакцинованих від ВГВ порівняно з вакцинованими [72]. У дослідженні використовували дані з двох тайванських систем реєстру про пацієнтів віком 6–26 років з діагнозом ГЦК за період 1983–2011 рр. Серед 1509 учасників 1343 були народжені до та 166 після початку програми вакцинації проти ВГВ [72]. Відносний ризик розвитку ГЦК у осіб вікових груп 6–9 років, 10–14 років, 15–19 років та 20–26 років, які були вакциновані, порівняно з тими, хто не отримував вакцину, становив 0,26 (95% ДІ 0,17–0,40), 0,34 (95% ДІ 0,25–0,48), 0,37 (95% ДІ 0,25–0,51) і 0,42 (95% ДІ 0,32–0,56) відповідно [72]. Хоча неонатальна вакцинація від ВГВ доступна і рекомендована в більшості держав, охоплення щепленнями становить лише 40–70% у найбільших і найнаселеніших африканських країнах з високим рівнем захворюваності на ГЦК, що забезпечує чітке вікно можливостей для покращення профілактики [73]. Крім того, доведено, що противірусне лікування вагітних, які мають високе вірусне навантаження ВГВ у III триместр вагітності, знижує ризик передачі вірусу від матері до дитини, проте ці механізми вертикальної передачі вірусу ще потребують детального вивчення.

Вакцинація в Україні, за даними ВООЗ, має стійку тенденцію до зниження: з 99% у 2004 р. (перша вакцина при народженні) до 49% у 2018 р. [74]. Особливо увагу також слід зосередити на значному, майже вдвічі, зменшенні кількості новонароджених, вакцинованих проти гепатиту В, за останні 10 років (рис. 3).

Профілактика ВГС шляхом вакцинації наразі неможлива, але мінімізація передачі вірусного гепатиту через скринінг компонентів крові перед трансфузією, використання одноразових голок та інших витратних матеріалів, а також стерилізація хірургічних та стоматологічних інструментів є ефективними стратегіями з метою зниження ризику ятрогенної передачі ВГВ та ВГС [12, 75, 76].

Скринінг ВГС у США на сьогодні рекомендований для когорти високого ризику — народжених між 1945 та 1965 р. [77]. У той час як популяційний скринінг на ВГВ та ВГС та надання противірусного лікування інфікованим особам у високоендемічних районах наразі відсутні, реалізація стратегії всесвітньої елімінації хронічного вірусного гепатиту до 2030 р. може суттєво полегшити тягар захворювання на ГЦК [54, 55, 78, 79].

ПІДТРИМАННЯ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ

Підтримання здорового способу життя та уникнення факторів ризику розвитку ГЦК є додатковими стратегіями профілактики вказаної онкопатології. Уникнення частого вживання алкоголю та гіперкалорійної дієти, що призводить до ожиріння та метаболічного синдрому, має потенціал до зменшення ушкоджень печінки, пов'язаних з ожирінням, цирозом та, як наслідок, ГЦК [80]. Куріння — встановлений фактор ризику цього онкологічного захворювання, об'єднані дані 14 проспективних досліджень у США показали, що ризик серед осіб, які кинули палити >30 років тому, був майже еквівалентним когорті, що ніколи не курила (СВР 1,09; 95% ДІ 0,74–1,61), відповідно, відмова від паління знижує вірогідність розвитку ГЦК [81].

Зведення до мінімуму впливу афлатоксину, що потрапляє в продукти харчування — вирішальний крок для зниження

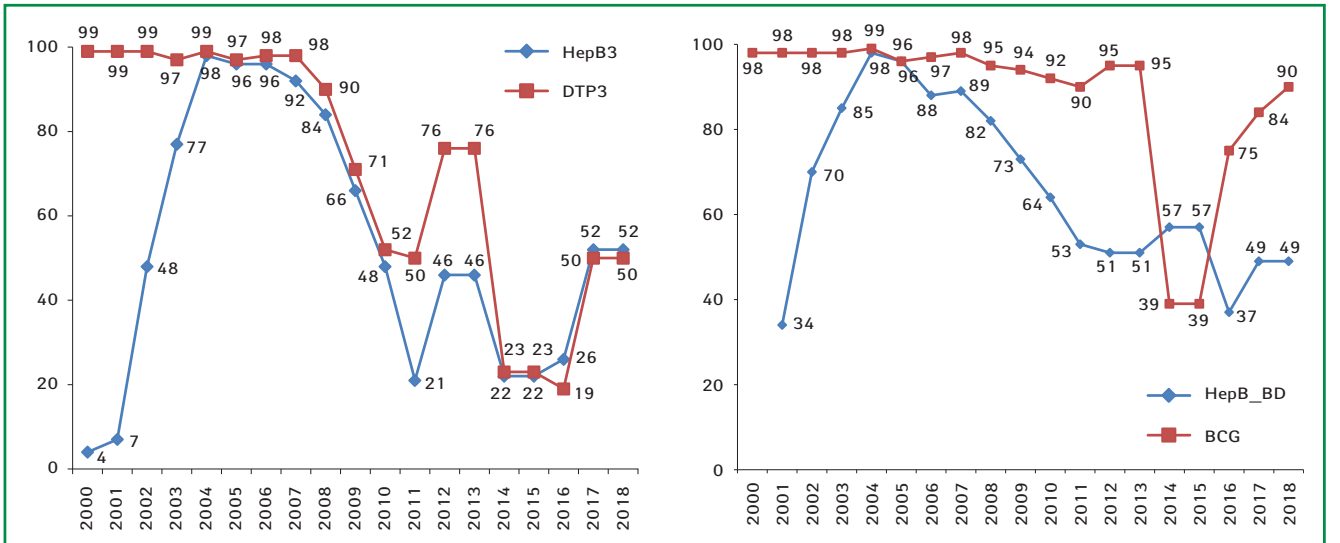


Рис. 3. Тенденції щодо вакцинації проти вірусу гепатиту В в Україні за останні 20 років
Примітки: HepB3 — мінімум 3 дози вакцини проти гепатиту В; DTP3 — вакцинація проти дифтерії, правця, кашлюку; HepB BD — вакцинація при народженні (24 год); BCG — вакцинація БЦЖ — за даними UNICEF 2019 р. [74]

навантаження від ГЦК в районах з високою захворюваністю. Метааналіз 19 досліджень показав популяційний ризик розвитку ГЦК, пов'язаної з афлатоксином, 17%, що додатково підвищувався в інфікованих ВГВ (21–23%) порівняно із неінфікованими (8–9%) [82]. У дослідженнях, включених до метааналізу, використовували визначення адуктів AFB1-альбуміну, метаболітів афлатоксину в сечі, адуктів AFB1-ДНК та анамнезу харчування: арахісове масло та кукурудза як сурогати афлатоксину. У 2014 р. робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) оцінила ефективність різних стратегій втручання для зменшення впливу афлатоксинів на людину [36]. Ці заходи включають відбір генетично стійкого насіння, покращення післязбиральної обробки, первинну профілактику за допомогою ентеросорбентів, що уловлюють мікотоксини, та можливості хіміопрофілактики. Комплекс процедур, застосовуваних після збору врожаю, зокрема, може сприяти помітному зниженню рівня біомаркерів забруднення афлатоксинами у осіб, які беруть участь у цих заходах [83, 84].

СКРИНІНГ

Скринінг є стратегією вторинної профілактики для зменшення тягаря ГЦК шляхом раннього виявлення пухлини та, відповідно, раннього лікування. Він показаний пацієнтам із цирозом печінки або хронічною інфекцією ВГВ з ознаками високого ризику. Ці програми рекомендовані для країн Азії, зокрема чоловіків — носіїв ВГВ віком >40 років, жінок-носіїв ВГВ у віці >50 років, носіїв ВГВ із сімейним анамнезом ГЦК, та для країн Африки — представників негроїдної раси з хронічним ВГВ. Згідно з рекомендаціями EASL скринінг ГЦК показаний пацієнтам із хронічним ВГВ та додатковими факторами ризику відповідно до класифікації PAGE-B, що включають вік, стать та показник кількості тромбоцитів [85]. Критерії скринінгу було розроблено для прогнозування 5-річного ризику ГЦК у осіб європеоїдної раси, які отримували ентекавір або тенофовір при хронічному ВГВ. Метааналіз 47 досліджень, які сумарно включали 15 158 пацієнтів, показав ефективність скринінгу ГЦК у покращенні ЗВ у зв'язку з виявленням пухлин на ранній або дуже ранній стадії, коли пацієнти мають можливість потенційно ефективного лікування [52, 85]. Хоча переваги скринінгу визнані клінічною спільнотою та комітетами з написання рекомендацій, Національний інститут раку США (National Cancer Institute — NCI) наголошує на відсутності високоякісних рандомізованих досліджень, у яких було доведено його ефективність у зниженні смертності від ГЦК [86, 87]. Проте великі рандомізовані дослідження скринінгу цієї онкопатології провести досить складно — під час отримання інформованої згоди пацієнти віддають перевагу нагляду [88, 89].

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки — стандартний метод скринінгу ГЦК, що був схвалений Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD), EASL та Азійсько-Тихоокеанською асоціацією з вивчення хвороб печінки (Asian Pacific Association for the Study of the Liver — APASL) [52, 85, 90]. Оптимальний інтервал скринінгу має становити 6 міс, виходячи з даних досліджень про середній час подвоєння розмірів вогнища цієї патології (від 3–9 міс). Інтервал спостережень в 6 міс показав однакову ефективність з 3–4-місячними інтервалами і виявився кращим за 12-місячний [91, 92].

Серед онкомаркерів визначення рівня АФП у сироватці крові зазвичай використовується як доповнення до УЗД печінки, хоча рекомендації щодо застосування цього тесту для виявлення ГЦК залишаються відносними у зв'язку з низькою чутливістю (40–60%) і специфічністю (80–90%) за порогового рівня 20 нг/мл [93]. Дослідження за участю 1597 пацієнтів із цирозом печінки з Тайваню показало, що вимірювання рівня АФП на додаток до стандартного УЗД суттєво покращує чутливість скринінгу без суттєвої втрати специфічності. УЗД досягає чутливості 92,0% і специфічності 74,2%, тоді як комбінація УЗД і АФП підвищує чутливість 99,2%, але дещо знижують специфічність — 68,3% за ранньої діагностики ГЦК [93]. Велике популяційне дослідження із залученням 1487 осіб з позитивним поверхневим антигеном гепатиту В (HBsAg) серед місцевих жителів Аляски показало, що скринінг за допомогою лише визначення рівня АФП може виявити більшість ГЦК на резектабельній стадії та значно подовжити тривалість життя, відповідно, тест АФП може бути ефективним методом у випадках, коли УЗД не є широко доступним у зв'язку з обмеженістю ресурсів [94]. Багатоцентрове ретроспективне дослідження, проведене в США, продемонструвало ефективність скринінгу шляхом визначення рівня АФП у пацієнтів із цирозом печінки та вірусним гепатитом за рівня аланінамінотрансферази в межах фізіологічної норми [95]. Загальнонаціональне дослідження реєстру ветеранів у США підтвердило, що використання АФП для виявлення ГЦК є кращим для осіб з низьким рівнем аланінамінотрансферази в сироватці крові, що відповідало незначній вираженості запальних процесів у печінці [96]. Оцінка тенденції до зміни рівня АФП або його стандартного

відхилення може підвищити ефективність та розширити показання до застосування тесту АФП у скринінгу ГЦК [97].

Інші онкомаркери, такі як AFP-L3 і DCP, використовували для спостереження за ГЦК в Японії [98, 99]. Також було запропоновано шкалу GALAD, яка розраховується на основі статі, віку, показників AFP-L3, AFP і DCP і зарекомендувала себе як високоточна методика раннього виявлення ГЦК [100, 101]. У 2018 р. багатоцентрове дослідження біомаркерів показало, що GALAD є кращою за УЗД для раннього виявлення вказаної онкопатології [102]. Це дослідження включало загалом 111 пацієнтів з ГЦК і 180 контрольних учасників із цирозом печінки або ВГВ. За порогового рівня –0,76 показник GALAD продемонстрував чутливість 91% і специфічність 85%. Ефективність оцінки за шкалою GALAD слід додатково вивчати в проспективних дослідженнях біомаркерів у порівнянні або в поєднанні з візуалізаційними тестами, у тому числі з оцінкою її економічної ефективності [102]. Шкала GALAD може бути корисним тестом, оскільки показники можна легко розраховувати на основі демографічних даних хворого та вимірювання рівня онкомаркерів з використанням невеликого об'єму периферичної крові. Якщо витрати на тест-системи буде зменшено, шкала GALAD стане ефективним тестом для спостереження в країнах з обмеженими ресурсами, де бракує ультразвукового обладнання та кваліфікованих спеціалістів.

Завдяки розвитку молекулярних технологій і геноміки було показано, що біомаркери раку, що циркулюють у матеріалах рідинної біопсії, такі як мікроРНК, специфічні пептиди, ідентифіковані протеомікою, мутації ДНК і диференціально метильовані ділянки, можуть використовуватися для спостереження та раннього виявлення ГЦК [103–107]. Проте ці показники ще не використовувалися в клінічній практиці.

Хоча переваги скринінгу ГЦК були доведені, необхідна оптимізація заходів для запобігання надмірній діагностиці. Наприклад, для пацієнтів із цирозом печінки і значною печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) скринінгові процедури рекомендовані лише у разі потрапляння до листа очікування ТП, оскільки за відсутності можливості трансплантації прогнозована тривалість життя є дуже короткою у зв'язку з високим ризиком смерті внаслідок прогресування печінкової недостатності [52]. Заходи для виявлення ГЦК на ранній стадії у цієї групи хворих є надмірною діагностикою, що може призвести до зайвих процедур обстеження, надмірного лікування, збільшення витрат, несприятливих фізичних наслідків і психологічної шкоди без позитивного впливу на тривалість або якість життя [108, 109].

ДІАГНОСТИКА ТА СТАДІЮВАННЯ

Неінвазивна рентгенологічна діагностика. Традиційно діагноз ГЦК встановлюють на основі цитологічного або гістологічного дослідження матеріалу біопсії пухлини. Завдяки прогресу в розумінні рентгенологічних особливостей, специфічних для ГЦК, при фазовій судинній перфузії контрасту під час візуалізації поперечних зрізів, отриманих під час комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), тепер можна надійно встановити діагноз ГЦК у пацієнтів із цирозом печінки, які перебувають під наглядом, без біопсії. У рекомендаціях AASLD та EASL стверджується, що діагноз ГЦК може бути встановлено рентгенологічно, якщо в печінці виявлено нову пухлину розміром ⩾1 см, яка демонструє артеріальне гіперпідсилення та венозне «вимивання» в циротичній печінці за допомогою багатофазної контрастної КТ або МРТ [52, 85].

У 2011 р. було представлено систему узагальнених даних зображень печінки (Liver Imaging Reporting and Data System —

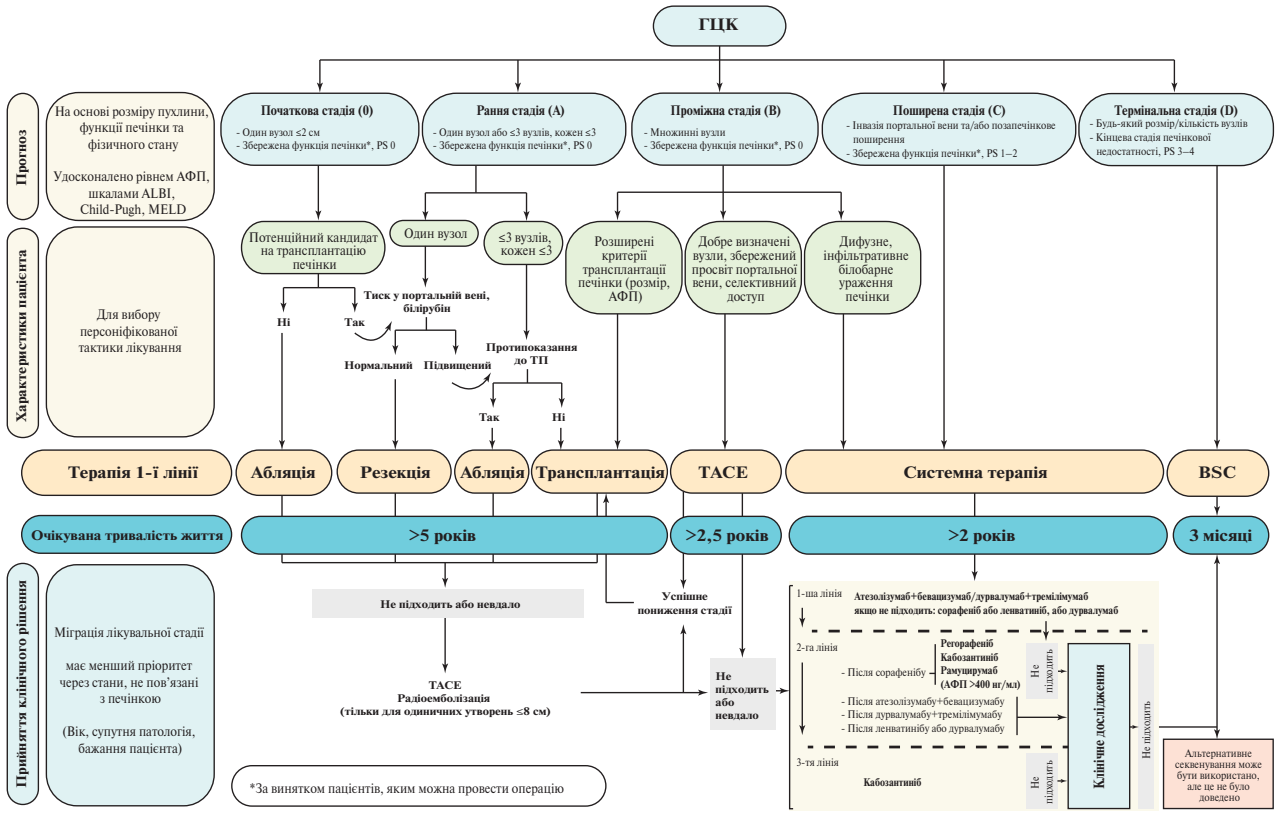


Рис. 4. Стадівання та лікування згідно з BCLC, оновленою у 2022 р. Система BCLC встановлює прогноз згідно з 5 стадіями, які пов'язані з рекомендаціями лікування 1-ї лінії. Очікуваний результат описаний як медіана виживаності для кожної стадії пухлини згідно з доступними науковими даними доказової медицини

Примітки: ALBI — альбумін-білірубін, BCLC — Барселонська клініка раку печінки, BSC — найкраща підтримувальна терапія, ECOG-PS — загальний стан пацієнта за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи, MELD — модель кінцевої стадії захворювання печінки, TACE — трансартеріальна хіміоемболізація, ТП — трансплантація печінки.

LI-RADS) для стандартизації звітності та збору даних КТ та МРТ у пацієнтів з ГЦК [110]. Згідно з LI-RADS нові ураження печінки класифікуються на п'ять типів на основі розміру, ступеня інтервалу зростання та характеру контрастного підсилення пухлини [111]. Варто зауважити, що ураження з низьким класом LI-RADS 1–2 також слід ретельно контролювати в подальшому, оскільки система має низьку специфічність для прогнозування доброякісних новоутворень.

Стадіювання. Більшість систем стадіювання ГЦК було розроблено з метою прогнозування подальшого перебігу хвороби, але деякі також пропонують алгоритми лікування [112]. Класифікація Барселонської клініки з лікування раку печінки (Barcelona Clinic Liver Cancer — BCLC) є найбільш часто використовуваною стандартною системою визначення стадії ГЦК і єдиною, ефективність якої було проспективно підтверджено в дослідженнях. Згідно з BCLC виділяють п'ять стадій ЦК, вона надає прогноз середньої тривалості життя та алгоритм вибору методу лікування відповідно до стадії [113, 114]. Один з її недоліків — значна неоднорідність пухлинного навантаження, печінкової недостатності та прогнозу у групах з проміжною (BCLC-B) або поширеною стадією (BCLC-C). Кілька дослідників прагнули удосконалити систему BCLC шляхом підкласифікації стадії B на проміжні етапи. Італійська група з раку печінки (Italian Liver Cancer Group) запропонувала підкласифікацію стадії B на основі шкали Чайлда — П'ю та розповсюдження пухлини (у межах або за межами семи критеріїв) [115, 116]. Японські дослідники запропонували подальшу підкласифікацію стадії B BCLC на основі рівня білірубіну та альбуміну, що є показниками тяжкості печінкової недостатності [117, 118]. Цей підхід ще не отримав широкого застосування в рутинній клінічній практиці, тому необхідна подальша його проспективна перевірка в клінічних дослідженнях.

Гонконзька система визначення стадії раку печінки (Hong Kong Liver Cancer — HKLC) також надає рекомендації щодо лікування на додаток до прогностичної класифікації [119]. Система HKLC класифікує ГЦК на п'ять стадій із дев'ятьма підстадіями, які характеризуються різним середнім часом виживаності на основі відмінностей у розмірі пухлини, наявності судинної інвазії, стадії Чайлда — П'ю та оцінкою за шкалою Східної об'єднаної онкологічної мережі (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG). Декілька досліджень показали, що система визначення стадії HKLC може точно розподілити пацієнтів з ГЦК на різні прогностичні групи [112, 120, 121]. Найважливішим аспектом системи визначення стадії HKLC є розширення критеріїв потенційної терапії для пацієнтів, класифікованих як такі, що мають проміжну стадію ГЦК відповідно до системи BCLC. Загалом ефективність дослідження системи визначення стадій HKLC є багатонадійною, але необхідна подальша перевірка в проспективних випробуваннях.

Щоб звести до мінімуму суб'єктивність моделей виживаності, було запропоновано шкалу MESIAH для амбулаторних пацієнтів із ГЦК [112, 116, 122]. Ця шкала враховує вік, кількість пухлинних вогнищ, розмір найбільшого вогнища, судинну інвазію, наявність метастазів та рівні сироваткового альбуміну та АФП на додаток до оцінки за Моделлю для кінцевої стадії захворювання печінки (Model of End-stage Liver Disease — MELD). У шкалі MESIAH використано критерії MELD для визначення ступеня печінкової недостатності, а не шкалу Чайлда — П'ю, яка може бути дещо суб'єктивною при оцінці печінкової енцефалопатії чи ступеня асциту. Модель MESIAH показала більший дискримінант показника C-статистики — 0,77, порівняно з BCLC (0,71) (p <0,01). Модель була додатково перевірена в азійських та європейських когортах [121–123]. Хоча оцінка MESIAH забезпечує прогнозування, вона не дає рекомендації щодо лікування.

Подібно до моделі MESIAH система визначення стадії BALAD, яка базується на рівнях п'яти сироваткових маркерів (білірубін, альбумін, AFP-L3, АФП і DCP), показала ефективність у прогнозуванні перебігу хвороби [100, 124]. Показники білірубіну і альбуміну відображають тяжкість печінкової недостатності, а AFP-L3, АФП і DCP характеризують пухлинне навантаження і агресивність онкозахворювання [100].

Загалом стадіювання ГЦК за BCLC наразі є найбільш часто використовуваною стандартною системою, єдиною, що має надійну проспективну валідацію, незважаючи на кілька обмежень, описаних вище (рис. 4). Тому її регулярно використовують як основний стратифікувальний фактор у клінічних дослідженнях [125].

ЛІКУВАННЯ

Лікування при ГЦК передбачає складний процес прийняття рішень, враховуючи не лише стадію пухлини та супутні захворювання пацієнта, а й тяжкість печінкової недостатності, оскільки більшість методів лікування при цій патології можуть загострити первинне захворювання печінки. Доступність варіантів терапії має значні відмінності в медичних центрах різних країн з різними рівнями досвіду та ресурсів. Таким чином, лікування пацієнтів з ГЦК вимагає залучення міждисциплінарної команди для досягнення найкращого результату [126].

Резекція печінки. Хірургічне видалення є рекомендованим варіантом терапії у пацієнтів з резектабельною ГЦК за відсутності клінічно значущої портальної гіпертензії, яка визначається як градієнт печінкового венозного тиску ⩾10 мм рт. ст./мм^3 та пов'язана з клінічно значущою спленомегалією [127–129]. Порівняно обмежувальні критерії системи визначення стадій BCLC для рекомендації та призначення лікування були оскаржені. Багаторегіональне когортне дослідження за участю 8656 пацієнтів з ГЦК показало, що у осіб, які не були ідеальними кандидатами для операції за класифікацією BCLC, хірургічна резекція була пов'язана з кращою виживаністю порівняно з емболізацією (СВР 1,4; 95% ДІ 1,3–1,6; p <0,001) [130] або іншим місцевим чи системним лікуванням (СВР 1,8; 95% ДІ 1,4–2,3; p <0,001). Подібним чином багатоцентрове дослідження, проведене в Кореї, продемонструвало, що резекція печінки значно подовжує тривалість життя порівняно з нехірургічним лікуванням у хворих із респектабельною ГЦК стадії B за BCLC [131]. Хірургічну резекцію, яка потенційно може бути застосована в усіх умовах, слід розглядати для вибраних осіб з проміжною або розповсюдженою стадією ГЦК (рис. 5).

Хірургічна резекція є потенційно лікувальним методом, але майже у 70% пацієнтів після резекції діагностують прогресування хвороби [132]. Одним з важливих моментів операції є отримання гістопатологічного зразка, який може допомогти у прогнозуванні ризику прогресії ГЦК [133]. Група BCLC запропонувала та підтвердила ефективність стратегії «рятувальної трансплантації» після резекції печінки у пацієнтів з післяопераційним гістопатологічним набором даних «високого ризику»,

Рис. 5. Хірургічний препарат після лапароскопічної анатомічної резекції печінки в Національному інституті раку: другий сегмент печінки із ГЦК, що розвинулася на фоні цирозу печінки, спричиненого ВГС

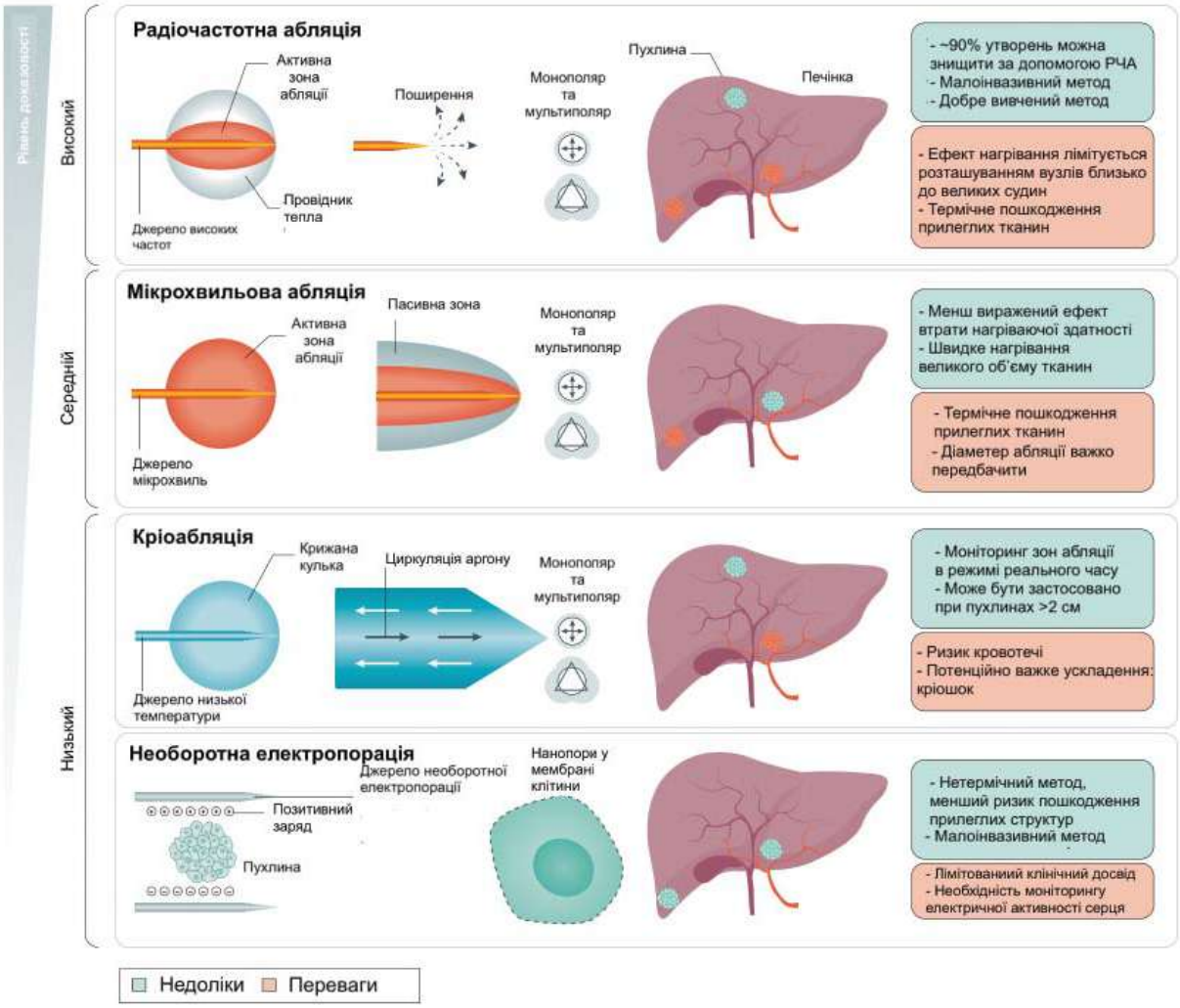


Рис. 6. Методики трансшкірної абляції з метою лікування ГЦК. Транскутанні техніки абляції для ГЦК показані відповідно до рівня доказовості, як описано в міжнародних рекомендаціях Європейської асоціації вивчення печінки. Найбільш вивчена техніка — радіочастотна абляція (РЧА), може бути використана у багатьох випадках і є методом вибору в першій лінії для пухлин розміром <2 см

що включає мікросудинне розповсюдження пухлини та/або наявність сателітних мікрометастазів [122, 134]. В умовах країн з обмеженими ресурсами паліативне хірургічне втручання може бути важливим лікувальним вибором для хворих із вираженими симптомами та відносно збереженою функцією печінки. Паліативна операція має потенціал для суттєвого зменшення вираженості симптомів, покращення якості життя та деякого подовження медіани тривалості життя [135–137].

Трансплантація. ТП є найбільш радикальним варіантом лікування при ГЦК, оскільки дозволяє видалити як пухлину, так і хвору печінку, яка має обмежену функціональну здатність і потенціал до розвитку додаткових метахронних пухлин у полі циротичної тканини, схильної до канцерогенезу. Оскільки захворюваність на ГЦК зростає, ця хвороба стала основним показанням для ТП у США [138]. ТП — чудовий метод лікування на ранній стадії ГЦК за наявності значної печінкової недостатності, що унеможливлює резекцію печінки. Міланські критерії показань до ТП (одне утворення <5 см або 2–3 утворення <3 см кожне) були вперше встановлені більше двох десятиліть тому для визначення оптимального пухлинного навантаження, для якого у разі ТП можна досягти чудових віддалених результатів, зазвичай 5-річна ЗВ перевищує 70% [139]. Розширені критерії щодо трансплантації було запропоновано, щоб надати можливість проведення ТП пацієнтам, що не відповідають Міланським критеріям, з менш агресивною біологією пухлини, у разі неможливості використання інших методів лікування [140–142]. Серед розширених показань до ТП — критерії Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (University of California, San Francisco (одне вогнище до 6,5 см або до трьох вогнищ, найбільше з яких ⩽4,5 см, із сумою діаметрів ⩽8 см) отримали найбільше визнання та показали відмінні результати після трансплантації. Щоб отримати право на ТП, хворі, які відповідають критеріям Каліфорнійського університету, повинні отримувати місцеву або локальну терапію для зниження стадії ГЦК, аби відповідати міланським критеріям [142–144]. Пухлини, стадію яких було успішно знижено попереднім лікуванням, передбачають сприятливий прогноз, і ці пацієнти мають відмінні віддалені результати після ТП [145, 146]. Ретроспективне багатоцентрове дослідження за участю 187 пацієнтів із ГЦК, у яких застосовували протокол зниження стадії в трьох трансплантаційних центрах у Каліфорнії, показало, що ТП було виконано після успішного зниження стадії 58% пацієнтів, а їх подальша 5-річна виживаність становила 80% [146].

Абляція. Черезшкірна локальна абляція є потенційно радикальним методом лікування пацієнтів з ранньою стадією ГЦК (рис. 6) [147].

Двома найбільш часто використовуваними методами є радіочастотна та мікрохвильова абляція (рис. 7).

Мікрохвильова абляція набуває все більшої поширеності [148]. Обидва підходи індукують некроз пухлини шляхом

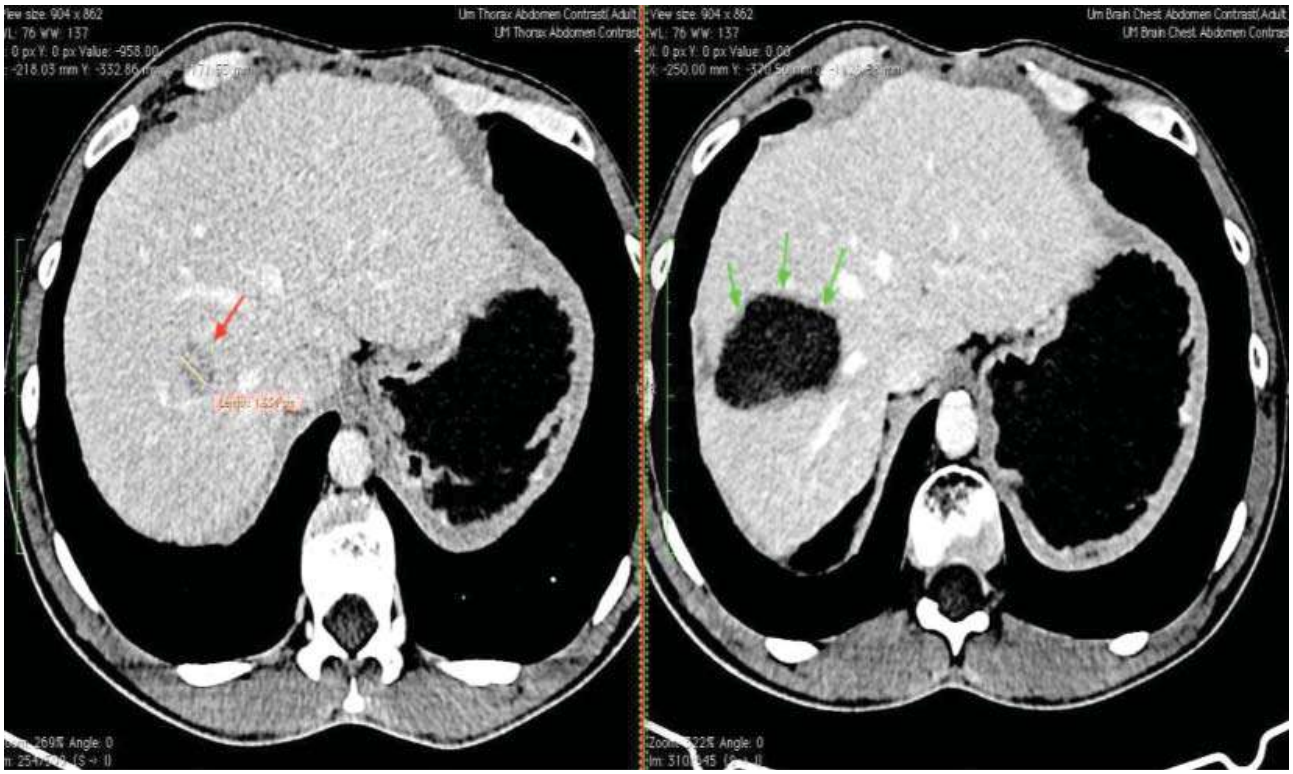


Рис. 7. КТ пацієнта з ГЦК 8-го сегмента печінки (ліворуч, пухлина відмічена червоною стрілкою). Праворуч — КТ-знімок того самого пацієнта через 3 міс після радіочастотної абляції в Національному інституті раку (зона абляції, що виникла на місці пухлини, відмічена зеленими стрілками)

доставки високої температури безпосередньо у вогнище ГЦК, але мікрохвильова абляція має деякі переваги перед радіочастотною завдяки вищій термічній ефективності через інший механізм генерації тепла. Мікрохвильова абляція менш сприйнятлива до ефекту тепловідведення від великих судин, прилеглих до пухлини, більш ефективна для абляції більших пухлин розміром 3–4 см і вимагає меншого часу абляції, ніж радіочастотна [149–151]. У рандомізованому контрольованому сліпому дослідженні II фази, проведеному в чотирьох університетських центрах Франції та Швейцарії, порівнювали ефективність мікрохвильової (n=76) з радіочастотною абляцією (n=76) у пацієнтів з ГЦК за умови наявності до 3 вогнищ розміром 4 см або менше, які не підлягали операції. Через 2 роки для 6 (6%) із 98 вогнищ відмічали локальне прогресування пухлини в групі мікрохвильової абляції порівняно з 12 (12%) із 104 у групі радіочастотної абляції (СВР 1,6; 95% ДІ 0,7–3,9; *p*=0,27). Хоча швидкість локального прогресування була нижчою при мікрохвильовій абляції, вона не досягла статистичної значущості, ймовірно, через недосконалий дизайн дослідження [152]. Черезшкірне введення етанолу у вогнища ГЦК часто використовували в минулому як техніку хімічної абляції та все ще широко застосовують в умовах обмежених ресурсів [12]. Ін'єкція етанолу може бути кращим методом лікування у разі, коли пухлинний вузол прилягає до великих внутрішньопечінкових судин або жовчних протоків, щоб уникнути теплового ураження цих структур радіочастотною або мікрохвильовою енергією. Крім того, було показано, що кріоабляція є такою ж ефективною, як і радіочастотна абляція, її використовують за наявності відповідного обладнання [153–155]. Локальну абляцію зазвичай застосовують у пацієнтів, які не є кандидатами на ТП або хірургічну резекцію у зв'язку із супутніми захворюваннями або печінковою недостатністю. Локальну абляцію також можна використовувати як проміжну терапію у хворих, що очікують на ТП [156]. Найкращий підхід до лікування пацієнтів з невеликими пухлинами, які підходять як для резекції, так і для локальної абляції, викликає суперечки. На основі метааналізу трьох РКД у найновіших публікаціях AASLD рекомендовано при резектабельній ГЦК у дорослих із цирозом печінки і печінковою недостатністю не вище класу А за шкалою Чайлда — П'ю проводити резекцію, а не абляцію [157–160].

Трансартеріальна емболізація та променева терапія. Трансартеріальна хіміоемболізація (Transarterial chemoembolization — TACE) є ефективним варіантом лікування пацієнтів з ГЦК проміжної стадії. TACE включає два основних протипухлинні механізми — внутрішньоартеріальну інфузію цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів і доставку емболів в артерію, яка живить пухлину, що викликає ішемічний некроз пухлини. Найпоширенішими препаратами, які використовуються під час звичайної TACE, є доксорубіцин, епірубіцин або цисплатин [161]. TACE — це найбільш часто використовуваний місцево-регіонарний метод лікування у пацієнтів з ГЦК, які перебувають у листі очікування ТП, щоб запобігти прогресуванню пухлини. Було показано, що TACE покращує ЗВ у осіб з неоперабельним ГЦК у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), проведених у Європі та Азії [162, 163]. Додаткове використання хіміотерапевтичних агентів у TACE порівняно із застосуванням м'якої емболізації лише пластиковими мікросферами, що називається трансартеріальною емболізацією (TAE), було оскаржено, оскільки є деякі докази того, що більша частина протипухлинного ефекту досягається за допомогою TACE у зв'язку з ішемією, спричиненою оклюзією судинного постачання пухлини. У РКД, що включало 101 пацієнта (51 отримував TAE і 50 — доксорубіцинові мікросфери TACE), не виявлено різниці в показниках відповіді на лікування, виживаності без прогресування (ВБП), ЗВ або побічних ефектах TACE між двома групами, що свідчить про відсутність додаткової користі від хіміотерапії під час TACE [164]. У цьому РКД медіана тривалості життя в обох групах становила лише 21 міс, що було менше, ніж очікувалося, оскільки інші дослідження показували медіану тривалості життя до 30–40 міс після застосування TACE [114, 165]. Виживаність пацієнтів після TACE залежить від розповсюдження пухлини та наявної печінкової недостатності і демонструє значну варіабельність

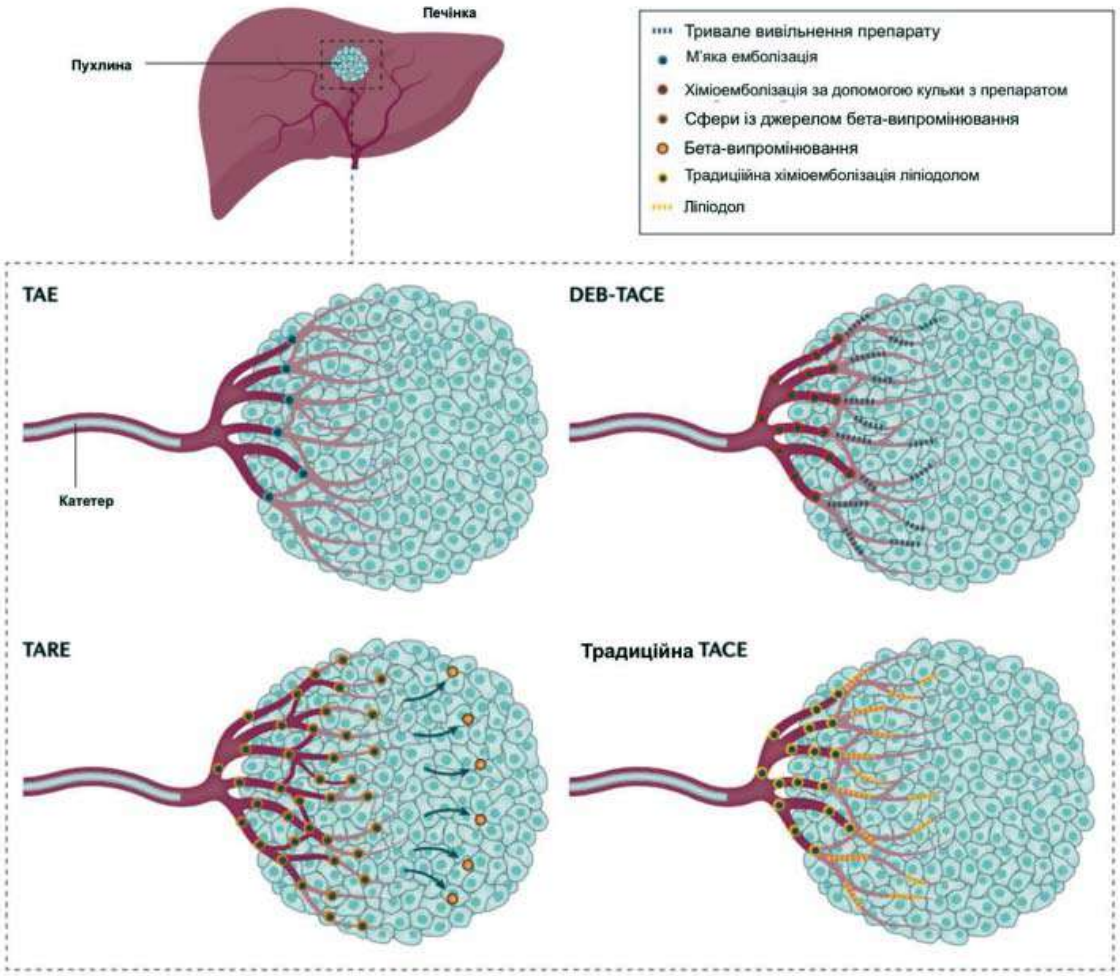


Рис. 8. Методи внутрішньоартеріальної терапії. Внутрішньоартеріальні аблятивні методи лікування пацієнтів з ГЦК. TAE спрямована на обструкцію артеріального кровопостачання пухлини, спричиняючи ішемію, тоді як TACE включає вивільнення протипухлинних агентів перед тим, як заблокувати артерії, що кровопостачають пухлину. Існує два способи виконання TACE: традиційна TACE, за якої до пухлини з ліпіодолом доставляють цитостатики, а потім емболізують артеріальну судину; і TACE кулькою, що виділяє препарат (DEB-TACE), у якій доставляються мікросфери, що містять доксорубіцин, досягаючи стійкої дії препарату з подальшою емболізацією. Трансартеріальна радіоемболізація (TARE) є радіотерапевтичним аналогом TACE, за якого мікросфери, наповнені ітрієм-90, забезпечують локальне β-випромінювання. Такий підхід застосовано на всіх стадіях ГЦК [147]

між різними країнами світу. Проспективне дослідження за участю 173 пацієнтів з ГЦК із Греції, які не підходили під критерії радикального лікування, показало медіану тривалості життя 43 міс після TACE з використанням мікросфер зі спеціальним покриттям, наповнених доксорубіцином. Загальна 5-річна виживаність становила 23% у хворих із печінковою недостатністю класу А за шкалою Чайлда — П'ю порівняно з 13% у пацієнтів класу В (p=0,03) [165]. Схематично методи трансартеріальної емболізації зображено на рис. 8 [147].

Оскільки докази відсутності користі від хіміотерапевтичного засобу при TACE порівняно з TAE отримано в одноцентровому дослідженні з невеликою кількістю пацієнтів, необхідні подальші РКД для можливої зміни клінічних рекомендацій. З огляду на багатонадійну ефективність і схвалення нових системних методів лікування хворих на пізніх стадіях ГЦК, потенціал для використання таких методів замість звичайних хіміотерапевтичних засобів для TACE також потребує вивчення.

Трансартеріальна радіоемболізація (trans-arterial radioembolization — TARE) є ще одним методом ефективної локорегіональної терапії для первинного лікування при неоперабельній ГЦК, а також для зниження стадії перед ТП або для проведення лобарної абляції (променевої лобектомії), яка викликає компенсаторну гіпертрофію нелікованої, неураженої частини печінки та полегшує подальшу хірургічну резекцію. TARE — це форма внутрішньопухлинної брахітерапії, що включає доставку радіоактивних мікросфер, наповнених β-випромінюючим ізотопом ітрію-90, в артерії, що живлять ГЦК, потенційно досягаючи доз опромінення, вищих за ті, які можна отримати за допомогою зовнішнього опромінення. На відміну від TACE, TARE має мінімальний ефект емболії в басейні печінкової артерії, отже, може бути використана у пацієнтів з тромбозом або інвазією ворітної вени [166]. Ефективність та безпека TARE були ретельно оцінені протягом останнього десятиліття [167–172]. Метааналіз, який включав 284 осіб, яким було проведено TACE, і 269, що отримали TARE, не показав статистично значущої різниці у виживаності між двома групами (СВР 1,06; 95% ДІ 0,81–1,46; p=0,57) [171]. Пацієнти в групі TACE відмічали більш інтенсивний больовий синдром після лікування порівняно з тими, хто отримував TARE (відносний ризик (ВР) 0,51; 95% ДІ 0,36–0,72; p <0,01), але меншу суб'єктивну втому (ВР 1,68; 95% ДІ 1,08–2,62; p <0,01) [171]. TARE було запропоновано як варіант лікування хворих із з місцево-поширеною ГЦК. У РКД, проведених у Європі та Азійсько-Тихоокеанському регіоні, оцінювали безпеку та ефективність TARE порівняно з медикаментозною терапією сорафенібом у пацієнтів з локально поширеною ГЦК, і жодне з досліджень не продемонструвало переваги TARE щодо загальної тривалості життя порівняно з сорафенібом [173, 174].

Проте аналіз національної бази США 2021 р. показав, що застосування TARE асоційоване з покращенням ЗВ у пацієнтів з місцевопоширеною ГЦК у порівнянні із системною терапією [175], але дані було зібрано з різних центрів, тому вони не є однорідними. Більше того, на момент проведення цього аналізу було опубліковано дані дослідження IMbrave150 із застосування імунотерапії у комбінації з таргетною терапією, у якому було показано значне покращення ЗВ, що не було враховано в аналізі [176].

Стереотаксична променева терапія та ***протонно-променева терапія*** також продемонстрували певну ефективність у лікуванні пацієнтів з ГЦК, і перші результати виявилися еквівалентними ефективності TACE на фоні зниження профілю побічних ефектів [177–184]. Однак високоякісних даних щодо віддалених результатів стереотаксичної променевої та протонно-променевої терапії бракує, тому необхідні додаткові дослідження для визначення оптимального вибору лікування для локального лікування при ГЦК.

СИСТЕМНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Революційні зміни відбулися у сфері системної терапії пацієнтів з ГЦК за останні декілька років. Хворі з поширеними (BCLC C) або проміжними (BCLC B) стадіями ГЦК після прогресії під час локо-регіонарної терапії мають бути оцінені на предмет проведення системного лікування [185, 186]. На сьогодні Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) схвалило та ввело в національні та міжнародні рекомендації шість препаратів для лікування пацієнтів з ГЦК, чим у 2016 р. поставило крапку в майже десятиріччі негативних результатів досліджень III фази [185–191].

ПЕРША ЛІНІЯ ЛІКУВАННЯ

Атезолізумаб + бевацизумаб (IMbrave150 Trial). До революційного дослідження IMbrave 150 сорафеніб був стандартом лікування при поширеній ГЦК упродовж більш як 10 років. У дослідженні IMbrave 150 було доведено, що атезолізумаб і бевацизумаб забезпечують значне збільшення ЗВ порівняно із сорафенібом як терапією першої лінії [192]. Атезолізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом до ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), а бевацизумаб є інгібітором ангіогенезу, який блокує зв'язування фактора росту судинного ендотелію А. У цьому дослідженні III фази взяв участь 501 нелікований пацієнт з нерезектабельною ГЦК. Рандомізація відбувалася у співвідношенні 2:1 у групи: комбінації атезолізумабу (1200 мг) плюс бевацизумабу (15 мг/кг) кожні 3 тиж або сорафенібу (400 мг) перорально двічі на добу відповідно. Кінцевими точками були ЗВ і ВБП згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1 — RECIST version 1.1). Атезолізумаб + бевацизумаб продемонстрували статистично значуще покращення як ЗВ через 12 міс (67,2% [95% ДІ 61,3–73,1] проти 54,6% [95% ДІ: 45,2–64]), так і ВБП (6,8 міс [95% ДІ 5,7–8,3] проти 4,3 міс [95% ДІ 4–5,6]) у групі сорафенібу. Частота об'єктивної відповіді (Overall response rate — ORR) була подвоєна в групі комбінованого лікування порівняно з сорафенібом. Події 3-го або 4-го ступеня спостерігалися у 38% групи атезолізумабу + бевацизумабу, причому найпоширенішою була артеріальна гіпертензія, за якою йшли протеїнурія та втома. Кровотеча є відомим побічним ефектом бевацизумабу, і пацієнти в цьому дослідженні повинні були пройти езофагогастроскопію для оцінки наявності варикозно розширених вен стравоходу та проведення лікування з цього приводу за 6 міс до включення. Позитивні результати цього випробування сприяли схваленню FDA атезолізумабу + бевацизумабу як терапії першої лінії при нерезектабельній або метастатичній ГЦК у 2020 р.

АЛЬТЕРНАТИВНІ ПРЕПАРАТИ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Сорафеніб (дослідження SHARP) — це низькомолекулярний інгібітор мультикінази, який діє на рецептори судинного ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor — VEGF) VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3, рецептор тромбоцитарного фактора росту-β (Platelet derived growth factor receptor β — PDGFRβ) і кінази сімейства Raf (переважно C-Raf, а не B-Raf). Сорафеніб був першим препаратом, схваленим для системного лікування першої лінії в пацієнтів з пізньою стадією ГЦК, і є першим протоколом системної терапії, що продемонстрував подовження тривалості життя хворих у РКД III фази: збільшення медіани загальної тривалості життя становило 2–3 міс (10,7 міс у групі сорафенібу проти 7,9 міс у групі плацебо в дослідженні SHARP і 6,5 міс у групі сорафенібу проти 4,2 міс у групі плацебо в Азійсько-Тихоокеанському дослідженні). РКД III фази визначили неефективність сорафенібу в якості допоміжного (ад'ювантного) лікування після радикальної операції (дослідження STORM) або додаткової терапії з TACE (дослідження SPACE) [193–196].

Ленватиніб (дослідження REFLECT). До 2018 р. було проведено численні випробування з негативними результатами, доки не було схвалено ленватиніб — інгібітор мультикінази, спрямований на VEGFR1-3, рецептори фактора росту фібробластів (Fibroblast growth factor receptor FGFR) FGFR1–4, PDGFRα, RET і KIT. У випробуванні III фази ленватиніб для перорального застосування виявився не гіршим за сорафеніб (середня ЗВ 13,6 проти 12,3 міс). Однак ленватиніб продемонстрував статистично значуще покращення ВБП (7,3 проти 3,6 міс) і часу до прогресування (7,4 проти 3,7 міс). Крім того, у групі ленватинібу спостерігалися вища якість життя та краща толерантність. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з ленватинібом, були артеріальна гіпертензія, діарея та зниження маси тіла [197].

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Регорафеніб (дослідження RESORCE) — ще один інгібітор тирозинкінази, був першим препаратом другої лінії, який продемонстрував переваги щодо виживаності пацієнтів, у яких відмічали прогресію при лікуванні сорафенібом, і був схвалений як терапія другої лінії при ГЦК у 2017 р.[198]. Пацієнти в групі регорафенібу мали подовжену середню ЗВ (10,6 міс порівняно з 7,8 міс у групі плацебо). Крім того, використання регорафенібу після прогресії під час терапії сорафенібом обумовлювало медіану виживаності 21 міс від початку лікування сорафенібом [195].

Кабозантиніб (дослідження CELESTIAL). У 2018 р. дослідження III фази CELESTIAL підтвердило ефективність препарату кабозантинібу (інгібітор тирозинкінази, включаючи рецептори MET, AXL і VEGF) у подовженні медіани тривалості життя порівняно з плацебо у пацієнтів з розповсюдженою ГЦК, які раніше отримували сорафеніб. Загалом у 707 хворих, рандомізованих у співвідношенні 2:1 для прийому кабозантинібу чи плацебо, середня ЗВ становила 10,2 міс для кабозантинібу та 8,0 міс для плацебо (СВР 0,76; 95% ДІ 0,63–0,92; p=0,005). Побічні ефекти 3-го або 4-го ступеня виникли у 68% пацієнтів у групі кабозантинібу та 36% у групі плацебо. При аналізі підгруп коефіцієнт ризику смерті становив 0,69 у пацієнтів з ГЦК, інфікованих ВГВ, і 1,11 у осіб з ГЦК, інфікованих ВГС, що свідчить про можливість модифікації ефекту кабозантинібу відповідно до наявного попереднього типу вірусного гепатиту. Кабозантиніб показав ефективність в якості терапії другої лінії, особливо у хворих із ВГВ. Цей аспект потребує додаткових досліджень [199].

Рамуцирумаб (дослідження REACH-2). У 2019 р. було отримано дані щодо ефективності антиангіогенного антагоніста VEGFR-2 рамуцирумабу в подовженні загальної тривалості життя в пацієнтів при прогресії ГЦК, що супроводжувалася підвищенням рівня АФП у сироватці крові ⩾400 нг/мл [200]. Рамуцирумаб блокує активацію VEGFR-2 шляхом порушення зв'язування лігандів рецептора VEGF VEGFA, VEGFC і VEGFD. Рамуцирумаб є першим препаратом для системного лікування при ГЦК на основі біомаркерів і має потенціал вибору для терапії другої лінії в підгрупі осіб з підвищеним АФП ⩾400 нг/мл. Це було перше клінічне дослідження щодо

цього препарату з позитивними результатами, у подальших слід розглянути можливість визначення окремих груп хворих із відповідною біологією пухлини, щоб максимізувати ефективність лікування в майбутніх випробуваннях. Рамуцирумаб було схвалено FDA у травні 2019 р. в якості монотерапії для лікування пацієнтів з ГЦК, які раніше отримували сорафеніб і мають рівень АФП ⩾400 нг/мл [201].

Ніволумаб (дослідження CheckMate 040 та 459) та пембролізумаб (дослідження KEYNOTE 224 та 240). Ніволумаб — це повністю людське моноклональне антитіло до імуноглобуліну G4, яке порушує передавання сигналів імунної контрольної точки PD-1. Цей лікарський засіб став першим схваленим імунопрепаратом для лікування хворих на ГЦК з ORR 20% і медіаною виживаності 16 міс з прийнятними профілями безпеки у осіб, у яких зафіксовано прогресію або непереносимість під час приймання сорафенібу. Він також показав багатонадійні результати у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [202]. Результати не залежали від експресії PD-L1. На жаль, у дослідженні III фази, у якому порівнювали ніволумаб із сорафенібом як терапію першої лінії при прогресуванні ГЦК, отримано негативні результати щодо первинної кінцевої точки ЗВ, хоча ніволумаб мав більш сприятливий профіль безпеки (CheckMate 459). Пембролізумаб, інше антитіло до PD-1, показав обнадійливі результати в дослідженні II фази (KEYNOTE 224), що сприяло його прискореному схваленню FDA як терапії другої лінії. Однак у наступному дослідженні III фази пембролізумаб не продемонстрував статистично значущого покращення ЗВ або ВБП відповідно до заздалегідь заданих критеріїв протоколу (KEYNOTE 240) [203].

Дурвалумаб + тремілімумаб (дослідження HIMALAYA). Дурвалумаб — повністю людське високоафінне моноклональне антитіло до імуноглобуліну G1 капа, що селективно блокує взаємодію PD-L1 з PD-1. Тремілімумаб — антитіло до імуноглобуліну G2 до цитотоксичного асоційованого з Т-лімфоцитами антигену 4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — CTLA4). У червні 2022 р. було опубліковано результати дослідження HIMALAYA, у якому було показано достовірно вищу ефективність комбінації препаратів тремілімумабу (1 введення 300 мг) та дурвалумабу (1500 мг кожні 4 тиж) у порівнянні з монотерапією дурвалумабом (1500 мг кожні 4 тиж) та у порівнянні з монотерапією сорафенібом (400 мг щоденно). Усього було включено 1171 пацієнта, медіана ЗВ становила 16,43 міс (95% ДІ 14,16–19,58) у групі дурвалумабу+тремілімумабу, 16,56 міс (95% ДІ 14,06–19,12) — у групі дурвалумабу та 13,77 міс (95% ДІ 12,25–16,13) — у групі сорафенібу. Загальна 36-місячна виживаність — 30,7; 24,7 і 20,2% відповідно. Медіана ВБП не сильно відрізняється між групами [204]. Відповідно, у жовтні 2022 р. FDA схвалило цю комбінацію для лікування хворих із нерезектабельною або метастатичною ГЦК [205].

Лікування пацієнтів з ГЦК в умовах різних фінансових спроможностей. Терапія при ГЦК є можливою навіть у країнах з проміжним або низьким рівнем ресурсів, однак не всі види лікування є однаково економічно ефективними та гарантовано впливають на подовження тривалості життя без урахування можливостей країни фінансово забезпечити повний діагностично-лікувальний комплекс. При ГЦК на ранніх стадіях найкращими є потенційно радикальні методи терапії: абляція, резекція або ТП. У разі ГЦК проміжної стадії слід запропонувати локальне лікування, таке як TACE, TAE або TARE. Ці методи сучасної терапії потребують відповідного обладнання і кваліфікованих спеціалістів, тому сорафеніб може бути альтернативою в країнах з обмеженими ресурсами. Для пацієнтів на пізніх стадіях ГЦК застосування інгібіторів цільової рецепторної тирозинкінази або імунотерапії є єдиним можливим протипухлинним лікуванням, тому зниження вартості ліків є критично важливим, особливо для країн з обмеженими ресурсами. Особам з термінальною стадією ГЦК слід забезпечити найкращу паліативну терапію [206].

ГЛОБАЛЬНІ СТРАТЕГІЇ В ПОПЕРЕДЖЕННІ, ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГЦК

Щоб зменшити тягар ГЦК у всьому світі, необхідно інтенсивно впливати на чотири основні напрямки: запобігання інфекції ВГВ та ВГС; лікування пацієнтів із хронічними ВГВ, ВГС і іншими хронічними захворюваннями печінки; зменшувати вплив дієтичних та метаболічних факторів ризику; покращувати ранню діагностику та лікування при вказаній онкопатології. Точні оцінки ефекту конкретних заходів відсутні, але слід враховувати, що жоден із них сам по собі не буде достатнім для значного зменшення кількості смертей від ГЦК. Ці заходи необхідно об'єднати в організований і структурований план дій для отримання реального шансу врівноважити зростання кількості випадків захворювання внаслідок збільшення чи старіння населення. У додатку наведено структуру глобальних рекомендацій, враховуючи досягнутий на сьогодні прогрес, а також нові дії, які здаються необхідними та можливими на основі останніх досягнень у профілактиці та лікуванні ГЦК [207]. Ця система включає первинну профілактику, у тому числі охоплення вакцинацією проти ВГВ, контроль хронічного вірусного гепатиту за допомогою противірусного лікування та зменшення факторів ризику, пов'язаних із середовищем та способом життя, вторинну профілактику, включаючи раннє виявлення ГЦК за допомогою програм епіднагляду, і третинну профілактику через універсальний доступ до найбільш відповідних методів терапії з урахуванням ресурсу країни.

Додаток 1. Рекомендації щодо глобального зниження тягаря ГЦК

Досягнення достатнього рівня вакцинації проти ВГВ
Розгортання програм неонатальної вакцинації проти ВГВ
Моніторинг довгострокового захисту (ефективності вакцини)
Вивчення взаємодії з іншими інфекціями
Оцінка користі введення імуноглобуліну проти ВГВ вагітним для запобігання передачі вірусу від матері до дитини
Інформування та навчання населення, вирішення питань про зміну сприйняття вакцинації
Контроль захворювань, що пов'язані з ВГС- та ВГВ-інфекціями
Просування скринінгу ВГС та ВГВ серед осіб високого ризику
Просування універсального доступу до фармакологічного лікування при ВГС- та ВГВ-інфекціях
Зниження ризиків з боку навколишнього середовища та способу життя
Сприяння вирощуванню замінних культур з нижчим ризиком забруднення афлатоксином
Впровадження суворішого контролю за рівнем забруднення афлатоксинами
Сприяння здоровому харчуванню та фізичним вправам для профілактики метаболічного синдрому та НАЖХП
Сприяння відмові від алкоголю та куріння
Контроль впливу канцерогенів і токсинів у навколишньому середовищі та на робочому місці
Покращення раннього виявлення, стадіювання та лікування
Розроблення загальнонаціональних програм виявлення ГЦК у осіб з груп ризику
Розроблення та впровадження покращених стратегій раннього виявлення ГЦК за допомогою неінвазивних засобів: біомаркерів та радіологічної діагностики
Підвищення уваги на необхідність раннього виявлення в умовах країн з низькими ресурсами, де ГЦК часто розвивається рано без попереднього цирозу печінки
Сприяння універсальному доступу до найкращих варіантів лікування незалежно від контексту ресурсів, включаючи доступ до цільової терапії та імунотерапії
Розвиток обізнаності про захворювання печінки, підтримка пацієнтів і сімей і доступ до паліативного лікування

На сьогодні лише вакцинація немовлят проти ВГВ була впроваджена як структурована всесвітня програма і як частина Розширеної програми імунізації з використанням мультивалентних вакцин, що зазвичай вводяться, починаючи з 6–8 тиж після народження. Насамперед це сталося завдяки зусиллям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) і Глобального альянсу вакцин та імунізації (Global Alliance for Vaccines and Immunisation), дер-

жавно-приватного глобального партнерства в галузі охорони здоров'я, заснованого Фондом Білла та Мелінди Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation — BMGF), об'єднаних спільною метою покращення доступу до вакцин для дітей, які живуть у найбідніших країнах світу, у співпраці з місцевими національними системами охорони здоров'я. Проте охоплення населення Розширеною програмою імунізації залишається <75% приблизно в одній третині цих держав, особливо в країнах з обмеженими медичними ресурсами. Таким чином, незважаючи на великі надії на загальну вакцинацію проти ВГВ, кількість смертей від ГЦК продовжуватиме зростати в наступні десятиліття, якщо не буде покращено охоплення населення щепленнями та інші заходи профілактики. Зокрема, відсутні зусилля щодо запобігання передачі інфекції від матері до дитини шляхом вакцинації проти ВГВ новонароджених протягом перших 24 год життя, а також виявлення та лікування ВГВ в антигенпозитивних вагітних, які, найімовірніше, передають інфекцію ВГВ немовлятам [74]. На додаток до вакцинації проти ВГВ скринінг ВГВ та ВГС у групах високого ризику та загальний доступ до фармакологічного лікування при хронічних інфекціях ВГВ та ВГС можуть значно зменшити глобальний тягар ГЦК.

Для активного зниження впливу афлатоксину потрібен багаторівневий план дій, але пасивне зменшення відбуватиметься спонтанно у зв'язку з диверсифікацією дієти, оскільки багато країн з обмеженими ресурсами переходять від статусу з низьким рівнем доходу до статусу із середнім рівнем доходу [207]. Однак очікується, що економічне зростання та диверсифікація дієти обумовлюють багато змін, які можуть призвести до підвищення захворюваності на ГЦК. Перехід до західних гіперкалорійних дієт і малорухливого способу життя, що відбувається в багатьох традиційно слаборозвинених регіонах, спричиняє швидке зростання ожиріння населення з подальшим розвитком метаболічного синдрому та цукрового діабету [208]. А це, у свою чергу, збільшує поширеність факторів ризику розвитку раку печінки як у носіїв, так і у тих, хто не є носіями ВГВ, включаючи осіб, у яких носійство було попереджено неонатальною вакцинацією [80]. Моніторинг описаних тенденцій буде важливим для розрізнення позитивних і негативних наслідків змін, пов'язаних з розвитком. Таким чином, стримування епідемії ГЦК вимагатиме ретельного та раціонального управління глобальними екосистемами, беручи до уваги економічне зростання, зміни в сільськогосподарській та дієтичній практиці, зменшення кількості ендемічних захворювань, таких як вірусний гепатит, ожиріння, спосіб життя та фактори ризику, такі як алкоголь і куріння.

Доступ до діагностики, лікування та паліативної допомоги є низьким у країнах з обмеженими економічними ресурсами в більшості ендемічних зон ГЦК. Однак глобальні тенденції щодо захворювань печінки вказують на те, що існує чудове вікно можливостей для скринінгу, раннього виявлення та раннього лікування хворих на цю патологію [209]. Технологічно інтенсивні методи терапії, такі як ТП або локальне лікування за допомогою TACE, часто є недоступними в країнах із низьким або середнім рівнем ресурсів. Таким чином, найкращі альтернативні методи терапії повинні бути забезпечені відповідно до стадії ГЦК. Позитивні результати випробувань інгібіторів кінази та інгібіторів імунних контрольних точок за останні кілька років, ймовірно, сприятимуть розширенню доступу та зниженню вартості системної терапії при розповсюджених формах цієї онкопатології в усьому світі. Для всіх описаних методів діагностики і лікування ГЦК вирішальне значення має можливість доступу до них у пацієнтів з груп ризику. Одним з напрямків розвитку можуть бути стратегії впровадження процедур місцевої абляції та хірургічної резекції, для яких можливо організувати порівняно недорогі рішення, що також включають навчання з гепатобіліарної хірургії, анестезії та періопераційного догляду [210].

Усі аспекти зусиль, спрямованих на зменшення тягаря ГЦК у світі, вимагають термінової протипухлинної пропаганди на місцевому, урядовому та регіональному рівнях. Основні напрями включають розробку та впровадження ефективних програм скринінгу та епіднагляду, а також покращення доступу до недорогих діагностичних та терапевтичних методів. Крім того, необхідно сприяти впровадженню трансформаційних технологій, включаючи eHealth або мобільні додатки сфери охорони здоров'я, нові недорогі платформи пристроїв для покращення скринінгу на вірусні гепатити, нові технології для епіднагляду за ГЦК, включаючи молекулярні аналізи, технології на основі пристрою для УЗД або інших форм візуалізації печінки, наприклад визначення неоангіогенезу.

Зростання національних, регіональних і глобальних мереж, спрямованих на боротьбу з епідемією вірусного гепатиту та ГЦК, стало однією з найважливіших подій за останні 10 років. Ці мережі стимулювали розробку нових рекомендацій ВООЗ щодо ВГВ і ВГС, прийняття резолюцій, що визнають хронічний вірусний гепатит основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я, а також включення усунення вірусного гепатиту в усьому світі до глобальних цілей сталого розвитку [211]. Цими мережами, які об'єдналися у Всесвітній альянс з гепатиту (World Hepatitis Alliance), було організовано всесвітні саміти з гепатиту у 2015 та 2017 р. Ці зустрічі зібрали представників ключових зацікавлених сторін та сприяли розробці планів дій для досягнення глобальної ліквідації вірусних гепатитів до 2030 р. [13].

Особливістю описаних вище ініціатив, що відрізняє їх від попередніх зусиль із боротьби з ВІЛ-інфекцією в усьому світі, є визнання факту, що робота з ліквідації вірусного гепатиту має включати широкі заходи для зміцнення інфраструктури системи охорони здоров'я в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де проживає переважна більшість інфікованих [212]. Створення Глобального фонду з ліквідації вірусного гепатиту в листопаді 2017 р. є ключовим кроком і зобов'язанням глобального філантропічного сектору мобілізації ресурсів для досягнення описаних цілей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., ... Khubchandani, J. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, *3*(4), 524–548. doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688.

2. El-Serag, H. B., & Rudolph, K. L. (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, *132*(7), 2557–2576. doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061.

3. El-Serag, H. B. (2012). Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *142*(6), 1264-1273.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061.

4. Tang, A., Hallouch, O., Chernyak, V., Kamaya, A., & Sirlin, C. B. (2017). Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal Radiology*, *43*(1), 13–25. doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1.

5. Mohammadian, M., Allah Bakeshei, K., & Mohammadian-Hafshejani, A. (2020). International epidemiology of liver cancer: geographical distribution, secular trends and predicting the future. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, *61*(2), E259–E289. doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.2.1244.

6. Hajarizadeh, B., Grebely, J., & Dore, G. J. (2013). Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *10*(9), 553–562. doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107.

7. Park, J.-W., Chen, M., Colombo, M., Roberts, L. R., Schwartz, M., Chen, P.-J., ... Sherman, M. (2015). Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International*, *35*(9), 2155–2166. doi.org/10.1111/liv.12818.

8. Yang, J. D., Gyedu, A., Afihene, M. Y., Duduyemi, B. M., Micah, E., Kingham, P. T., ... Okonkwo, U. (2015). Hepatocellular Carcinoma Occurs at an Earlier Age in Africans, Particularly in Association With Chronic Hepatitis B. *American Journal of Gastroenterology*, *110*(11), 1629–1631. doi.org/10.1038/ajg.2015.289.

9. Yang, J. D., Altekruse, S. F., Nguyen, M. H., Gores, G. J., & Roberts, L. R. (2017). Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*, *123*(1), 81–89. doi.org/10.1002/cncr.30246.

10. Yang, J. D., Mohamed, E. A., Aziz, A. O. A., Shousha, H. I., Hashem, M. B., Nabeel, M. M., ... Anthony, R. (2017). Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *2*(2), 103–111. doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30161-3.

11. Kudo, M. (2017). Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *Liver Cancer*, *7*(2), 134–147. doi.org/10.1159/000484619.

12. Yang, J. D., & Roberts, L. R. (2010). Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *7*(8), 448–458. doi.org/10.1038/nrgastro.2010.100.

13. World Health Organization. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis.* Retrieved from https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177.

14. Heffernan, A., Cooke, G. S., Nayagam, S., Thursz, M., & Hallett, T. B. (2019). Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *The Lancet*, *393*(10178), 1319–1329. doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32277-3.

15. Countries Dashboard — CDA Foundation. (n.d.). Retrieved from https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard.

16. Центр громадського здоров'я. (n.d.). *Статистика ЗПТ*. Retrieved from https://www.phc.org.ua/ kontrol-zakhvoryuvan/zalezhnist-vid-psikhoaktivnikh-rechovin/zamisna-pidtrimuvalna-terapiya-zpt/statistika-zpt.

17. Vitek, C. R., Čakalo, J.-I., Kruglov, Y. V., Dumchev, K. V., Salyuk, T. O., Božičević, I., ... Rutherford, G. W. (2014). Slowing of the HIV Epidemic in Ukraine: Evidence from Case Reporting and Key Population Surveys, 2005–2012. *PLoS ONE*, *9*(9), e103657. doi.org/10.1371/journal.pone.0103657.

18. HIV-hepatitis C co-infection in Mykolaiv, Ukraine. (n.d.). Retrieved from https://msfaccess.org/hiv-hepatitis-c-co-infection-mykolaiv-ukraine.

19. Yang, J. D., Mohamed, H. A., Cvinar, J. L., Gores, G. J., Roberts, L. R., & Kim, R. W. (2016). Diabetes Mellitus Heightens the Risk of Hepatocellular Carcinoma Except in Patients With Hepatitis C Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, *111*(11), 1573–1580. doi.org/10.1038/ajg.2016.330.

20. Chayanupatkul, M., Omino, R., Mittal, S., Kramer, J. R., Richardson, P., Thrift, A. P., ... Kanwal, F. (2017). Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, *66*(2), 355–362. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.013.

21. Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., ... Beckerman, R. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, *64*(5), 1577–1586. doi.org/10.1002/hep.28785.

22. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver disease-Meta-analytic Assessment of prevalence, incidence, and Outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73–84. doi.org/10.1002/hep.28431.

23. Younossi, Z. M., Otgonsuren, M., Henry, L., Venkatesan, C., Mishra, A., Erario, M., & Hunt, S. (2015). Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*, *62*(6), 1723–1730. doi.org/10.1002/hep.28123.

24. Yang, J. D., Ahmed Mohammed, H., Harmsen, W. S., Enders, F., Gores, G. J., & Roberts, L. R. (2017). Recent Trends in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Olmsted County, Minnesota. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *51*(8), 742–748. doi.org/10.1097/mcg.0000000000000810.

25. Welzel, T. M., Graubard, B. I., Quraishi, S., Zeuzem, S., Davila, J. A., El-Serag, H. B., & McGlynn, K. A. (2013). Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *American Journal of Gastroenterology*, *108*(8), 1314–1321. doi.org/10.1038/ajg.2013.160.

26. Mittal, S., El-Serag, H. B., Sada, Y. H., Kanwal, F., Duan, Z., Temple, S., ... Davila, J. A. (2016). Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(1), 124–131.e1. doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.019.

27. El–Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F. (2006). The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *4*(3), 369–380. doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.007.

28. Huang, S.-F., Chang, I.-C., Hong, C.-C., Yen, T.-C., Chen, C.-L., Wu, C.-C., ... Liaw, Y.-F. (2018). Metabolic risk factors are associated with non-hepatitis B non-hepatitis C hepatocellular carcinoma in Taiwan, an endemic area of chronic hepatitis B. *Hepatology Communications*, *2*(6), 747–759. doi.org/10.1002/hep4.1182.

29. Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*, *357*(9255), 539–545. doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04046-0.

30. Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C. Z., Uysal, K. T., Maeda, K., ... Hotamisligil, G. S. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, *420*(6913), 333–336. doi.org/10.1038/nature01137.

31. Hui, L., Zatloukal, K., Scheuch, H., Stepniak, E., & Wagner, E. F. (2008). Proliferation of human HCC cells and chemically induced mouse liver cancers requires JNK1-dependent p21 downregulation. *The Journal of Clinical Investigation*, *118*(12), 3943–3953. doi.org/10.1172/JCI37156.

32. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. A summary of the Third Expert Report. (2018). Retrieved from https://www.wcrf.org/ wp-content/ uploads/2021/02/ Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf.

33. West, J., Card, T. R., Aithal, G. P., & Fleming, K. M. (2017). Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *45*(7), 983–990. doi.org/10.1111/apt.13961.

34. Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., & Vilstrup, H. (2012). Risk for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcoholic Cirrhosis. *Annals of Internal Medicine*, *156*(12), 841. doi.org/10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004.

35. Mancebo, A., González-Diéguez, M. L., Cadahía, V., Varela, M., Pérez, R., Navascués, C. A., ... Rodríguez, M. (2013). Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(1), 95–101. doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007.

36. Mycotoxin Control In Low- And Middle-Income Countries. (2015). In C. P. Wild, J. D. Miller, & J. D. Groopman (Eds.), *PubMed*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350558.

37. Gouas, D., Shi, H., & Hainaut, P. (2009). The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Letters*, *286*(1), 29–37. doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.057.

38. Weng, M.-W., Lee, H.-W., Choi, B., Wang, H.-T., Hu, Y., Mehta, M., ... Tang, M.-S. (2017). AFB1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at p53 mutational hotspot codon 249. *Oncotarget*, *8*(11), 18213–18226. doi.org/10.18632/oncotarget.15313.

39. Helleday, T., Eshtad, S., & Nik-Zainal, S. (2014). Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nature Reviews Genetics*, *15*(9), 585–598. doi.org/10.1038/nrg3729.

40. Shen, H.-M., & Ong, C.-N. (1996). Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, *366*(1), 23–44. doi.org/10.1016/s0165-1110(96)90005-6.

41. Ross, R. K., Yu, M. C., Henderson, B. E., Yuan, J.-M., Qian, G.-S., Tu, J.-T., ... Groopman, J. D. (1992). Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, *339*(8799), 943–946. doi.org/10.1016/0140-6736(92)91528-g.

42. Kew, M. C. (2003). Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver International*, *23*(6), 405–409. doi.org/10.1111/j.1478-3231.2003.00869.x.

43. Arlt, V. M. (2002). Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis*, *17*(4), 265–277. doi.org/10.1093/mutage/17.4.265.

44. Rosenquist, T. A., & Grollman, A. P. (2016). Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair*, *44*, 205–211. doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.05.027.

45. Ng, A. W. T., Poon, S. L., Huang, M. N., Lim, J. Q., Boot, A., Yu, W., ... Rozen, S. G. (2017). Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Science Translational Medicine*, *9*(412), eaan6446. doi.org/10.1126/scitranslmed.aan6446.

46. Hsieh, S.-C., Lin, I.-Hsin., Tseng, W.-L., Lee, C.-H., & Wang, J.-D. (2008). Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003. *Chinese Medicine*, *3*(1), 13. doi.org/10.1186/1749-8546-3-13.

47. Chen, C., Yang, Y., Lin, M., Lee, C., Tsan, Y., Lai, M., ... Chen, P. (2018). Herbal medicine containing aristolochic acid and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *International Journal of Cancer*, *143*(7), 1578–1587. doi.org/10.1002/ijc.31544.

48. Bravi, F., Tavani, A., Bosetti, C., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2017). Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *European Journal of Cancer Prevention*, *26*(5), 368–377. doi.org/10.1097/cej.0000000000000252.

49. Singh, S., Singh, P. P., Singh, A. G., Murad, M. H., & Sanchez, W. (2013). Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, *144*(2), 323–332. doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.005.

50. Zhou, Y.-Y., Zhu, G.-Q., Liu, T., Zheng, J.-N., Cheng, Z., Zou, T.-T., ... Zheng, M.-H. (2016). Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, *6*(1). doi.org/10.1038/srep33743.

51. Sahasrabuddhe, V. V., Gunja, M. Z., Graubard, B. I., Trabert, B., Schwartz, L. M., Park, Y., ... McGlynn, K. A. (2012). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, Chronic Liver Disease, and Hepatocellular Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *104*(23), 1808–1814. doi.org/10.1093/jnci/djs452.

52. Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *69*(1), 182–236. doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019.

53. Kim, W. R., Loomba, R., Berg, T., Aguilar Schall, R. E., Yee, L. J., Dinh, P. V., ... Marcellin, P. (2015). Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*, *121*(20), 3631–3638. doi.org/10.1002/cncr.29537.

54. van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., Wedemeyer, H., Dufour, J.-F., Lammert, F., ... Janssen, H. L. A. (2012). Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*, *308*(24), 2584. doi.org/10.1001/jama.2012.144878.

55. El-Serag, H. B., Kanwal, F., Richardson, P., & Kramer, J. (2016). Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*, *64*(1), 130–137. doi.org/10.1002/hep.28535.

56. Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, *153*(4), 996–1005.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012.

57. Reig, M., Mariño, Z., Perelló, C., Iñarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S., ... Bruix, J. (2016). Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of Hepatology*, *65*(4), 719–726. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008.

58. Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P., ... Brillanti, S. (2016). Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*, *65*(4), 727–733. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015.

59. Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P., ... Brillanti, S. (2016). Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*, *65*(4), 727–733. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015.

60. Ravi, S., Axley, P., Jones, D., Kodali, S., Simpson, H., McGuire, B. M., & Singal, A. K. (2017). Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology*, *152*(4), 911–912. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.021.

61. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Electronic address: stanislas.pol@aphp.fr. (2016). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *Journal of Hepatology*, *65*(4), 734–740. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045.

62. Petta, S., Cabibbo, G., Barbara, M., Attardo, S., Bucci, L., Farinati, F., ... Benvegnù, L. (2017). Hepatocellular carcinoma recurrence in patients with curative resection or ablation: impact of HCV eradication does not depend on the use of interferon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *45*(1), 160–168. doi.org/10.1111/apt.13821.

63. Singal, A. G., Rich, N. E., Mehta, N., Branch, A., Pillai, A., Hoteit, M., ... Bhamidimarri, K. R. (2019). Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology*, *156*(6), 1683-1692.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.027.

64. Nahon, P., Layese, R., Bourcier, V., Cagnot, C., Marcellin, P., Guyader, D., ... Bourlière, M. (2018). Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*, *155*(5), 1436–1450.e6. doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.015.

65. Ally, A., Balasundaram, M., Carlsen, R., Chuah, E., Clarke, A., Dhalla, N., ... Wong, T. (2017). Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, *169*(7), 1327–1341.e23. doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.046.

66. Schulze, K., Imbeaud, S., Letouzé, E., Alexandrov, L. B., Calderaro, J., Rebouissou, S., ... Nault, J.-C. (2015). Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature Genetics*, *47*(5), 505–511. doi.org/10.1038/ng.3252.

67. Hoshida, Y., Nijman, S. M. B., Kobayashi, M., Chan, J. A., Brunet, J.-P., Chiang, D. Y., ... Golub, T. R. (2009). Integrative Transcriptome Analysis Reveals Common Molecular Subclasses of Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Research*, *69*(18), 7385–7392. doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-1089.

68. Amaddeo, G., Cao, Q., Ladeiro, Y., Imbeaud, S., Nault, J.-C., Jaoui, D., ... Zucman-Rossi, J. (2014). Integration of tumour and viral genomic characterisations in HBV-related hepatocellular carcinomas. *Gut*, *64*(5), 820–829. doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306228.

69. Boyault, S., Rickman, D. S., de Reyniès, A., Balabaud, C., Rebouissou, S., Jeannot, E., ... Zucman-Rossi, J. (2007). Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*, *45*(1), 42–52. doi.org/10.1002/hep.21467.

70. Calderaro, J., Couchy, G., Imbeaud, S., Amaddeo, G., Letouzé, E., Blanc, J.-F., ... Zucman-Rossi, J. (2017). Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related

to gene mutations and molecular tumour classification. *Journal of Hepatology*, *67*(4), 727–738. doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.014.

71. Harding, J. J., Nandakumar, S., Armenia, J., Khalil, D. N., Albano, M., Ly, M., ... Solit, D. B. (2018). Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clinical Cancer Research*, *25*(7), 2116–2126. doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2293.

72. Chang, M.-H., You, S.-L., Chen, C.-J., Liu, C.-J., Lai, M.-W., Wu, T.-C., ... Lo, G.-H. (2016). Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*, *151*(3), 472–480.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048.

73. Burton, A., Kowalski, R., Gacic-Dobo, M., Karimov, R., & Brown, D. (2012). A Formal Representation of the WHO and UNICEF Estimates of National Immunization Coverage: A Computational Logic Approach. *PLoS ONE*, *7*(10), e47806. doi.org/10.1371/journal.pone.0047806.

74. Hepatitis B Country Profile Ukraine. (2000). Retrieved from https://med.stanford.edu/content/dam/sm/liver/documents/ research/GlobalHepatitisBVaccinationCoverage/ EURO/Ukraine.pdf.

75. Jourdain, G., Ngo-Giang-Huong, N., Harrison, L., Decker, L., Khamduang, W., Tierney, C., ... Suriyachai, P. (2018). Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, *378*(10), 911–923. doi.org/10.1056/nejmoa1708131.

76. Eke, A. C., Eleje, G. U., Eke, U. A., Xia, Y., & Liu, J. (2017). Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(2). doi.org/10.1002/14651858.CD008545.pub2.

77. Smith, B. D., Morgan, R. L., Beckett, G. A., Falck-Ytter, Y., Holtzman, D., & Ward, J. W. (2012). Hepatitis C Virus Testing of Persons Born During 1945–1965: Recommendations From the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine*, *157*(11), 817. doi.org/10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00529.

78. Papatheodoridis, G. V., Lampertico, P., Manolakopoulos, S., & Lok, A. (2010). Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *Journal of Hepatology*, *53*(2), 348–356. doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.035.

79. Thomas, D. L. (2019). Global Elimination of Chronic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, *380*(21), 2041–2050. doi.org/10.1056/nejmra1810477.

80. Patel, N. S., Hooker, J., Gonzalez, M., Bhatt, A., Nguyen, P., Ramirez, K., ... Loomba, R. (2017). Weight Loss Decreases Magnetic Resonance Elastography Estimated Liver Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *15*(3), 463–464. doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.150.

81. Petrick, J. L., Campbell, P. T., Koshiol, J., Thistle, J. E., Andreotti, G., Beane-Freeman, L. E., ... Purdue, M. P. (2018). Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *British Journal of Cancer*, *118*(7), 1005–1012. doi.org/10.1038/s41416-018-0007-z.

82. Liu, Y., Chang, C.-C. H., Marsh, G. M., & Wu, F. (2012). Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, *48*(14), 2125–2136. doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.009.

83. Turner, P., Sylla, A., Gong, Y., Diallo, M., Sutcliffe, A., Hall, A., & Wild, C. (2005). Reduction in exposure to carcinogenic aflatoxins by postharvest intervention measures in west Africa: a community-based intervention study. *The Lancet*, *365*(9475), 1950–1956. doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66661-5.

84. Chen, J.-G.., Egner, P. A., Ng, D., Jacobson, L. P., Munoz, A., Zhu, Y.-R., ... Kensler, T. W. (2013). Reduced Aflatoxin Exposure Presages Decline in Liver Cancer Mortality in an Endemic Region of China. *Cancer Prevention Research*, *6*(10), 1038–1045. doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0168.

85. Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., ... Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *68*(2), 723–750. doi.org/10.1002/hep.29913.

86. Papatheodoridis, G., Dalekos, G., Sypsa, V., Yurdaydin, C., Buti, M., Goulis, J., ... Esteban, R. (2016). PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *Journal of Hepatology*, *64*(4), 800–806. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035.

87. Singal, A. G., Pillai, A., & Tiro, J. (2014). Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Medicine*, *11*(4), e1001624. doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624.

88. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. doi.org/10.3322/caac.21660.

89. Poustchi, H., Farrell, G. C., Strasser, S. I., Lee, A. U., McCaughan, G. W., & George, J. (2011). Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: Is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology*, *54*(6), 1998–2004. doi.org/10.1002/hep.24581.

90. Tan, C. H., Low, S.-C. A., & Thng, C. H. (2011). APASL and AASLD Consensus Guidelines on Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *International Journal of Hepatology*, *2011*, 1–11. doi.org/10.4061/2011/519783.

91. Santi, V., Trevisani, F., Gramenzi, A., Grignaschi, A., Mirici-Cappa, F., Poggio, P. D., ... Bernardi, M. (2010). Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of Hepatology*, *53*(2), 291–297. doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.010.

92. Trinchet, J.-C., Chaffaut, C., Bourcier, V., Degos, F., Henrion, J., Fontaine, H., ... Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). (2011). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *54*(6), 1987–1997. doi.org/10.1002/hep.24545.

93. Chang, T.-S., Wu, Y.-C., Tung, S.-Y., Wei, K.-L., Hsieh, Y.-Y., Huang, H.-C., ... Huang, Y.-H. (2015). Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, *110*(6), 836–844. doi.org/10.1038/ajg.2015.100.

94. McMahon, B. (2000). Screening for Hepatocellular Carcinoma in Alaska Natives Infected With Chronic Hepatitis B: A 16-Year Population-Based Study. *Hepatology*, *32*(4), 842–846. doi.org/10.1053/jhep.2000.17914.

95. Yang, J. D., Dai, J., Singal, A. G., Gopal, P., Addissie, B. D., Nguyen, M. H., ... Roberts, L. R. (2017). Improved Performance of Serum Alpha-Fetoprotein for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis in HCV Cirrhosis with Normal Alanine Transaminase. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *26*(7), 1085–1092. doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0747.

96. El-Serag, H. B., Kanwal, F., Davila, J. A., Kramer, J., & Richardson, P. (2014). A New Laboratory-Based Algorithm to Predict Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C and Cirrhosis. *Gastroenterology*, *146*(5), 1249–1255.e1. doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.045.

97. Tayob, N., Lok, A. S. F., Do, K.-A., & Feng, Z. (2016). Improved Detection of Hepatocellular Carcinoma by Using a Longitudinal Alpha-Fetoprotein Screening Algorithm. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(3), 469-475.e2. doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.049.

98. Marrero, J. A., Feng, Z., Wang, Y., Nguyen, M. H., Befeler, A. S., Roberts, L. R., ... Schwartz, M. (2009). α-Fetoprotein, Des-γ Carboxyprothrombin, and Lectin-Bound α-Fetoprotein in Early Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *137*(1), 110–118. doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.005.

99. Lok, A. S., Sterling, R. K., Everhart, J. E., Wright, E. C., Hoefs, J. C., Di Bisceglie, A. M., ... HALT-C Trial Group. (2010). Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, *138*(2), 493–502. doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.031.

100. Berhane, S., Toyoda, H., Tada, T., Kumada, T., Kagebayashi, C., Satomura, S., ... Yeo, W. (2016). Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *14*(6), 875–886.e6. doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.042.

101. Johnson, P. J., Pirrie, S. J., Cox, T. F., Berhane, S., Teng, M., Palmer, D., ... Satomura, S. (2014). The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *23*(1), 144–153. doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0870.

102. Yang, J. D., Addissie, B. D., Mara, K. C., Harmsen, W. S., Dai, J., Zhang, N., ... Nguyen, M. H. (2018). GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *28*(3), 531–538. doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-0281.

103. Lin, X.-J., Chong, Y., Guo, Z.-W., Xie, C., Yang, X.-J., Zhang, Q., ... Lin, G. (2015). A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study. *The Lancet. Oncology*, *16*(7), 804–815. doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00048-0.

104. Zhao, Y., Xue, F., Sun, J., Guo, S., Zhang, H., Qiu, B., ... Xia, Q. (2014). Genome-wide methylation profiling of the different stages of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development in plasma cell-free DNA reveals potential biomarkers for early detection and high-risk monitoring of hepatocellular carcinoma. *Clinical Epigenetics*, *6*(1). doi.org/10.1186/1868-7083-6-30.

105. Liao, W., Mao, Y., Ge, P., Yang, H., Xu, H., Lu, X., ... Zhong, S. (2015). Value of Quantitative and Qualitative Analyses of Circulating Cell-Free DNA as Diagnostic Tools for Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, *94*(14), e722. doi.org/10.1097/md.0000000000000722.

106. Shang, S., Plymoth, A., Ge, S., Feng, Z., Rosen, H. R., Sangrajrang, S., ... Beretta, L. (2011). Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *55*(2), 483–490. doi.org/10.1002/hep.24703.

107. Kisiel, J. B., Dukek, B. A., V.S.R. Kanipakam, R., Ghoz, H. M., Yab, T. C., Berger, C. K., ... Roberts, L. R. (2019). Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation. *Hepatology*, *69*(3), 1180–1192. doi.org/10.1002/hep.30244.

108. Atiq, O., Tiro, J., Yopp, A. C., Muffler, A., Marrero, J. A., Parikh, N. D., ... Singal, A. G. (2016). An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*, *65*(4), 1196–1205. doi.org/10.1002/hep.28895.

109. Rich, N. E., Parikh, N. D., & Singal, A. G. (2017). Overdiagnosis: An Understudied Issue in Hepatocellular Carcinoma Surveillance. *Seminars in Liver Disease*, *37*(4), 296–304. doi.org/10.1055/s-0037-1608775.

110. Mitchell, D. G., Bruix, J., Sherman, M., & Sirlin, C. B. (2014). LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*, *61*(3), 1056–1065. doi.org/10.1002/hep.27304.

111. Tang, A., Bashir, M. R., Corwin, M. T., Cruite, I., Dietrich, C. F., Do, R. K. G., ... Sirlin, C. B. (2018). Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging–based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*, *286*(1), 29–48. doi.org/10.1148/radiol.2017170554.

112. Liu, P.-H., Hsu, C.-Y., Hsia, C.-Y., Lee, Y.-H., Su, C.-W., Huang, Y.-H., ... Huo, T.-I. (2016). Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *Journal of Hepatology*, *64*(3), 601–608. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.029.

113. Llovet, J., Brú, C., & Bruix, J. (1999). Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease*, *19*(03), 329–338. doi.org/10.1055/s-2007-1007122.

114. Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, *391*(10127), 1301–1314. doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2.

115. Giannini, E. G., Moscatelli, A., Pellegatta, G., Vitale, A., Farinati, F., Ciccarese, F., ... Baroni, G. S. (2016). Application of the Intermediate-Stage Subclassification to Patients With Untreated Hepatocellular Carcinoma. *The American Journal of Gastroenterology*, *111*(1), 70–77. doi.org/10.1038/ajg.2015.389.

116. Kudo, M., Chung, H., Haji, S., Osaki, Y., Oka, H., Seki, T., ... Matsunaga, T. (2004). Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *40*(6), 1396–1405. doi.org/10.1002/hep.20486.

117. Hiraoka, A., Kumada, T., Nouso, K., Tsuji, K., Itobayashi, E., Hirooka, M., ... Michitaka, K. (2016). Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade. *Oncology*, *91*(3), 153–161. doi.org/10.1159/000447061.

118. Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., ... Toyoda, H. (2015). Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach — The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(6), 550–558. doi.org/10.1200/jco.2014.57.9151.

119. Yau, T., Tang, V. Y. F., Yao, T.-J., Fan, S.-T., Lo, C.-M., & Poon, R. T. P. (2014). Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *146*(7), 1691–1700.e3. doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032.

120. Sohn, J. H., Duran, R., Zhao, Y., Fleckenstein, F., Chapiro, J., Sahu, S., ... Geschwind, J.-F. (2017). Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *15*(5), 746–755.e4. doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.036.

121. Wu, L., Bartlett, A., Plank, L., & McCall, J. (2016). Validation of the Hong Kong liver cancer staging system in hepatocellular carcinoma patients treated with curative intent. *Journal of Hepatology*, *64*(4), 978–979. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.12.008.

122. Yang, J. D., Kim, W. R., Park, K. W., Chaiteerakij, R., Kim, B., Sanderson, S. O., ... Park, J.-W. (2012). Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *56*(2), 614–621. doi.org/10.1002/hep.25680.

123. Farinati, F., Vitale, A., Spolverato, G., Pawlik, T. M., Huo, T., Lee, Y.-H., ... Morisco, F. (2016). Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Medicine*, *13*(4), e1002006. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002006.

124. Toyoda, H., Kumada, T., Osaki, Y., Oka, H., Urano, F., Kudo, M., & Matsunaga, T. (2006). Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *4*(12), 1528–1536. doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.021.

125. Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., ... Bruix, J. (2022). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*, *76*(3), 681–693. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018.

126. Serper, M., Taddei, T. H., Mehta, R., D'Addeo, K., Dai, F., Aytaman, A., ... Kaplan, D. E. (2017). Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology*, *152*(8), 1954–1964. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.040.

127. Berzigotti, A., Reig, M., Abraldes, J. G., Bosch, J., & Bruix, J. (2015). Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, *61*(2), 526–536. doi.org/10.1002/hep.27431.

128. Boleslawski, E., Petrovai, G., Truant, S., Dharancy, S., Duhamel, A., Salleron, J., ... Pruvot, F. R. (2012). Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *The British Journal of Surgery*, *99*(6), 855–863. doi.org/10.1002/bjs.8753.

129. Teh, S. H., Christein, J., Donohue, J., Que, F., Kendrick, M., Farnell, M., ... Nagorney, D. M. (2005). Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *9*(9), 1207–1215; discussion 1215. doi.org/10.1016/j.gassur.2005.09.008.

130. Roayaie, S., Jibara, G., Tabrizian, P., Park, J.-W., Yang, J., Yan, L., ... Sherman, M. (2015). The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*, *62*(2), 440–451. doi.org/10.1002/hep.27745.

131. Kim, H., Ahn, S. W., Hong, S. K., Yoon, K. C., Kim, H.-S., Choi, Y. R., ... Suh, K.-S. (2017). Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*, *104*(8), 1045–1052. doi.org/10.1002/bjs.10541.

132. Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., Schwartz, M., & Roayaie, S. (2015). Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection. *Annals of Surgery*, *261*(5), 947–955. doi.org/10.1097/sla.0000000000000710.

133. Hoshida, Y., Villanueva, A., Kobayashi, M., Peix, J., Chiang, D. Y., Camargo, A., ... Thung, S. (2008). Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, *359*(19), 1995–2004. doi.org/10.1056/NEJMoa0804525.

134. Ferrer-Fàbrega, J., Forner, A., Liccioni, A., Miquel, R., Molina, V., Navasa, M., ... Fuster, J. (2016). Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*, *63*(3), 839–849. doi.org/10.1002/hep.28339.

135. Hammad, A. Y., Robbins, J. R., Turaga, K. K., Christians, K. K., Gamblin, T. C., & Johnston, F. M. (2017). Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Annals of Palliative Medicine*, *6*(1), 265–235. doi.org/10.21037/apm.2016.11.02.

136. Hawkins, M. A., & Dawson, L. A. (2006). Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, *106*(8), 1653–1663. doi.org/10.1002/cncr.21811.

137. Hayashi, S. (2014). Palliative external-beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*, *6*(12), 923. doi.org/10.4254/wjh.v6.i12.923.

138. Yang, J. D., Larson, J. J., Watt, K. D., Allen, A. M., Wiesner, R. H., Gores, G. J., ... Leise, M. D. (2017). Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *15*(5), 767–775.e3. doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.034.

139. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., ... Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, *334*(11), 693–699. doi.org/10.1056/NEJM199603143341104.

140. Yao, F. Y., Hirose, R., LaBerge, J. M., Davern, T. J., Bass, N. M., Kerlan, R. K., ... Roberts, J. P. (2005). A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transplantation*, *11*(12), 1505–1514. doi.org/10.1002/lt.20526.

141. Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., ... Rossi, M. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet. Oncology*, *10*(1), 35–43. doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5.

142. Yao, F. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, *33*(6), 1394–1403. doi.org/10.1053/jhep.2001.24563.

143. Yao, F. (2002). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplantation*, *8*(9), 765–774. doi.org/10.1053/jlts.2002.34892.

144. Yao, F. Y., Xiao, L., Bass, N. M., Kerlan, R., Ascher, N. L., & Roberts, J. P. (2007). Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *American Journal of Transplantation*, *7*(11), 2587–2596. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01965.x.

145. Yao, F. Y., Kerlan, R. K., Hirose, R., Davern, T. J., Bass, N. M., Feng, S., ... Roberts, J. P. (2008). Excellent Outcome Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation: An Intention-to-Treat Analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *48*(3), 819–827. doi.org/10.1002/hep.22412.

146. Mehta, N., Guy, J., Frenette, C. T., Dodge, J. L., Osorio, R. W., Minteer, W. B., ... Yao, F. Y. (2018). Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(6), 955–964. doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.037.

147. Llovet, J. M., De Baere, T., Kulik, L., Haber, P. K., Greten, T. F., Meyer, T., & Lencioni, R. (2021). Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *18*(5), 293–313. doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0.

148. Shiina, S., Sato, K., Tateishi, R., Shimizu, M., Ohama, H., Hatanaka, T., ... Imai, Y. (2018). Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *2018*, 4756147. doi.org/10.1155/2018/4756147.

149. Yu, J., Yu, X., Han, Z., Cheng, Z., Liu, F., Zhai, H., ... Liang, P. (2016). Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut*, *66*(6), 1172–1173. doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312629.

150. Liu, W., Zheng, Y., He, W., Zou, R., Qiu, J., Shen, J., ... Yuan, Y. (2018). Microwave vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *48*(6), 671–681. doi.org/10.1111/apt.14929.

151. Kang, T. W., Lim, H. K., & Cha, D. I. (2018). Percutaneous ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: Refining the current status based on emerging evidence and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(47), 5331–5337. doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5331.

152. Vietti Violi, N., Duran, R., Guiu, B., Cercueil, J.-P., Aubé, C., Digklia, A., ... Denys, A. (2018). Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *3*(5), 317–325. doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30029-3.

153. Kim, G. M., Won, J. Y., Kim, M. D., Park, S. I., Lee, D. Y., Shin, W., ... Kim, S. U. (2016). Cryoablation of Hepatocellular Carcinoma with High-Risk for Percutaneous Ablation: Safety and Efficacy. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *39*(10), 1447–1454. doi.org/10.1007/s00270-016-1384-4.

154. Littrup, P. J., Aoun, H. D., Adam, B., Krycia, M., Prus, M., & Shields, A. (2016). Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdominal Radiology*, *41*(4), 767–780. doi.org/10.1007/s00261-016-0687-x.

155. Xu, Y., Shen, Q., Liu, P., Xu, Z., Wu, P., Lu, Z., ... Qian, G. (2017). Microwave ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma that met up-to-seven criteria: feasibility, local efficacy and long-term outcomes. *European Radiology*, *27*(9), 3877–3887. doi.org/10.1007/s00330-017-4740-0.

156. Lee, M. W., Raman, S. S., Asvadi, N. H., Siripongsakun, S., Hicks, R. M., Chen, J., ... Lu, D. S. K. (2017). Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology*, *65*(6), 1979–1990. doi.org/10.1002/hep.29098.

157. Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R. S., Sirlin, C. B., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., ... Marrero, J. A. (2017). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *67*(1), 358–380. doi.org/10.1002/hep.29086.

158. Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., Wu, H., Du, L., Wang, J., ... Zeng, Y. (2010). A Randomized Trial Comparing Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for HCC Conforming to the Milan Criteria. *Annals of Surgery*, *252*(6), 903–912. doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181efc656.

159. Feng, K., Yan, J., Li, X., Xia, F., Ma, K., Wang, S., ... Dong, J. (2012). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *57*(4), 794–802. doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.007.

160. Chen, M.-S., Li, J.-Q., Zheng, Y., Guo, R.-P., Liang, H.-H., Zhang, Y.-Q., ... Lau, W. Y. (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, *243*(3), 321–328. doi.org/10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.

161. Lencioni, R., de Baere, T., Soulen, M. C., Rilling, W. S., & Geschwind, J.-F. H. (2016). Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, *64*(1), 106–116. doi.org/10.1002/hep.28453.

162. Lo, C. (2002). Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, *35*(5), 1164–1171. doi.org/10.1053/jhep.2002.33156.

163. Llovet, J. M., Real, M. I., Montaña, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., ... Barcelona Liver Cancer Group. (2002). Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *359*(9319), 1734–1739. doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08649-X.

164. Brown, K. T., Do, R. K., Gonen, M., Covey, A. M., Getrajdman, G. I., Sofocleous, C. T., ... Abou-Alfa, G. K. (2016). Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(17), 2046–2053. doi.org/10.1200/jco.2015.64.0821.

165. Malagari, K., Pomoni, M., Moschouris, H., Bouma, E., Koskinas, J., Stefaniotou, A., ... Kelekis, D. (2012). Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *35*(5), 1119–1128. doi.org/10.1007/s00270-012-0394-0.

166. Kulik, L. M., Carr, B. I., Mulcahy, M. F., Lewandowski, R. J., Atassi, B., Ryu, R. K., ... Salem, R. (2008). Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *47*(1), 71–81. doi.org/10.1002/hep.21980.

167. Sangro, B., Carpanese, L., Cianni, R., Golfieri, R., Gasparini, D., Ezziddin, S., ... Urigo, C. (2011). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology*, *54*(3), 868–878. doi.org/10.1002/hep.24451.

168. Salem, R., Lewandowski, R. J., Kulik, L., Wang, E., Riaz, A., Ryu, R. K., ... Vogelzang, R. L. (2011). Radioembolization Results in Longer Time-to-Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *140*(2), 497–507.e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.049.

169. Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., Romito, R., Chiesa, C., Morosi, C., ... Spreafico, C. (2013). Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*, *57*(5), 1826–1837. doi.org/10.1002/hep.26014.

170. Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., ... Lewandowski, R. J. (2016). Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, *151*(6), 1155–1163.e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.029.

171. Lobo, L., Yakoub, D., Picado, O., Ripat, C., Pendola, F., Sharma, R., ... Yechieli, R. (2016). Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *39*(11), 1580–1588. doi.org/10.1007/s00270-016-1426-y.

172. Carr, B. I., Kondragunta, V., Buch, S. C., & Branch, R. A. (2010). Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*, *116*(5), 1305–1314. doi.org/10.1002/cncr.24884.

173. Chow, P. K. H., Gandhi, M., Tan, S.-B., Khin, M. W., Khasbazar, A., Ong, J., ... Jong, Y. W. (2018). SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib

in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology, 36*(19), 1913–1921. doi.org/10.1200/jco.2017.76.0892.

174. Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A. D., Pageaux, G.-P., ... Seitz, J.-F. (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(12), 1624–1636. doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30683-6.

175. Hong, T. S., Wo, J. Y., Yeap, B. Y., Ben-Josef, E., McDonnell, E. I., Blaszkowsky, L. ... Ferrone, C. R. (2016). Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(5), 460–468. doi.org/10.1200/jco.2015.64.2710.

176. Ahn, J. C., Lauzon, M., Luu, M., Friedman, M. L., Kosari, K., Nissen, N., ... Yang, J. D. (2021). Transarterial Radioembolization Versus Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Analysis of the U.S. National Cancer Database. *Journal of Nuclear Medicine*, *62*(12), 1692–1701. doi.org/10.2967/jnumed.121.261954.

177. Bush, D. A., Smith, J. C., Slater, J. D., Volk, M. L., Reeves, M. E., Cheng, J., Grove, R., & de Vera, M. E. (2016). Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 95(1), 477–482. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.027.

178. Fukuda, K., Okumura, T., Abei, M., Fukumitsu, N., Ishige, K., Mizumoto, M., ... Hyodo, I. (2017). Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Science, 108*(3), 497–503. doi.org/10.1111/cas.13145.

179. Hong, T. S., Wo, J. Y., Yeap, B. Y., Ben-Josef, E., McDonnell, E. I., Blaszkowsky, L. S., ... Ferrone, C. R. (2016). Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(5), 460–468. doi.org/10.1200/jco.2015.64.2710.

180. Igaki, H., Mizumoto, M., Okumura, T., Hasegawa, K., Kokudo, N., & Sakurai, H. (2018). A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. International *Journal of Clinical Oncology*, *23*(3), 423–433. doi.org/10.1007/s10147-017-1190-2.

181. Sapir, E., Tao, Y., Schipper, M. J., Bazzi, L., Novelli, P. M., Devlin, P., ... Feng, M. (2018). Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *100*(1), 122–130. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.001.

182. Sapisochin, G., Barry, A., Doherty, M., Fischer, S., Goldaracena, N., Rosales, R., ... Grant, D. R. (2017). Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *Journal of Hepatology*, *67*(1), 92–99. doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.022.

183. Teraoka, Y., Kimura, T., Aikata, H., Daijo, K., Osawa, M., Honda, F., ... Nagata, Y. (2018). Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*, *48*(2), 193–204. doi.org/10.1111/hepr.12916.

184. Zeng, Z.-C., Seong, J., Yoon, S. M., Cheng, J. C.-H., Lam, K.-O., Lee, A.-S., ... Hu, Y. (2017). Consensus on Stereotactic Body Radiation Therapy for Small-Sized Hepatocellular Carcinoma at the 7th Asia-Pacific *Primary Liver Cancer Expert Meeting. Liver Cancer*, *6*(4), 264–274. doi.org/10.1159/000475768.

185. Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., ... Heimbach, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *68*(2), 723–750. doi.org/10.1002/hep.29913.

186. Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., ... Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines, Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *69*(1), 182–236. doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019.

187. Kudo, M., Finn, R. S., Qin, S., Han, K.-H., Ikeda, K., Piscaglia, F., ... Tamai, T. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, *391*(10126), 1163–1173. doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1.

188. Bruix, J., Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., ... Finn, R. S. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *389*(10064), 56–66. doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9.

189. Zhu, A. X., Kang, Y.-K., Yen, C.-J., Finn, R. S., Galle, P. R., Llovet, J. M., ... Okusaka, T. (2019). Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *20*(2), 282–296. doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30937-9.

190. Abou-Alfa, G. K., Meyer, T., Cheng, A.-L., El-Khoueiry, A. B., Rimassa, L., Ryoo, B.-Y., ... Borgman-Hagey, A. E. (2018). Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *379*(1), 54–63. doi.org/10.1056/nejmoa1717002/

191. Finn, R. S., Ryoo, B.-Y., Merle, P., Kudo, M., Bouattour, M., Lim, H. Y., ... Cheng, A.-L. (2020). Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(3), 193–202. doi.org/10.1200/jco.19.01307.

192. Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T.-Y., ... Zhu, A. X. (2020). Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *382*(20), 1894–1905. doi.org/10.1056/nejmoa1915745.

193. Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J.-F., ... Giannaris, T. (2008). Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *359*(4), 378–390. doi.org/10.1056/nejmoa0708857.

194. Cheng, A.-L., Kang, Y.-K., Chen, Z., Tsao, C.-J., Qin, S., Kim, J. S., ... Voliotis, D. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, *10*(1), 25–34. doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70285-7.

195. Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., Chau, G.-Y., Yang, J., Kudo, M., ... Llovet, J. M. (2015). Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, *16*(13), 1344–1354. doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00198-9.

196. Lencioni, R., Llovet, J. M., Han, G., Tak, W. Y., Yang, J., Guglielmi, A., ... Bruix, J. (2016). Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology*, *64*(5), 1090–1098. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.012.

197. Kudo, M., Finn, R. S., Qin, S., Han, K.-H., Ikeda, K., Piscaglia, F., ... Tamai, T. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet, 391*(10126), 1163–1173. doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1.

198. Bruix, J., Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.-H., Bodoky, G., ... Finn, R. S. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, *389*(10064), 56–66. doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9.

199. Abou-Alfa, G. K., Meyer, T., Cheng, A.-L., El-Khoueiry, A. B., Rimassa, L., Ryoo, B.-Y., ... Borgman-Hagey, A. E. (2018). Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *379*(1), 54–63. doi.org/10.1056/nejmoa1717002.

200. Zhu, A. X., Kang, Y.-K., Yen, C.-J., Finn, R. S., Galle, P. R., Llovet, J. M., ... Okusaka, T. (2019). Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *20*(2), 282–296. doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30937-9.

201. Spratlin, J. L., Cohen, R. B., Eadens, M., Gore, L., Camidge, D. R., Diab, S., ... Eckhardt, S. G. (2010). Phase I Pharmacologic and Biologic Study of Ramucirumab (IMC-1121B), a Fully Human Immunoglobulin G1Monoclonal Antibody Targeting the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(5), 780–787. doi.org/10.1200/jco.2009.23.7537.

202. El-Khoueiry, A. B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T. S., Kudo, M., Hsu, C., ... Dastani, H. B. (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet*, *389*(10088), 2492–2502. doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2.

203. Zhu, A. X., Finn, R. S., Edeline, J., Cattan, S., Ogasawara, S., Palmer, D., ... Cheng, A.-L. (2018). Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *19*(7), 940–952. doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6.

204. Abou-Alfa, G. K., Lau, G., Kudo, M., Chan, S. L., Kelley, R. K., Furuse, J., ... Azevedo, S. (2022). Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. doi.org/10.1056/evidoa2100070.

205. Amit, G., & Singal, M. D. (2022). *Dr. Singal on the FDA Approval of Durvalumab With Tremelimumab in Unresectable HCC*. Retrieved from https://www.onclive.com/ view/dr-singal-on-the-fda-approval-of-durvalumab-with-tremelimumab-in-unresectable-hcc.

206. Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(10), 589–604. doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y.

207. Hainaut, P., & Boyle, P. (2008). Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *The Lancet*, *371*(9610), 367–368. doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60181-6.

208. Goh, L.-Y., & Goh, K.-L. (2013). Obesity: An epidemiological perspective from Asia and its relationship to gastrointestinal and liver cancers. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *28*, 54–58. doi.org/10.1111/jgh.12293.

209. Petrick, J. L., Kelly, S. P., Altekruse, S. F., McGlynn, K. A., & Rosenberg, P. S. (2016). Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(15), 1787–1794. doi.org/10.1200/jco.2015.64.7412.

210. Kjesbu, I. E., Laursen, C. B., Graven, T., Holden, H. M., Rømo, B., Newton Andersen, G., ... Dalen, H. (2017). Feasibility and Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Abdominal Sonography by Pocket-Sized Imaging Devices, Performed by Medical Residents. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *36*(6), 1195–1202. doi.org/10.7863/ultra.16.05077.

211. Waheed, Y. (2015). Transition from millennium development goals to sustainable development goals and hepatitis. *Pathogens and Global Health*, *109*(8), 353–353. doi.org/10.1080/20477724.2015.1126035.

212. Kenya Outreach Mission. (2017). Retrieved from http://www.ihpba.org/ includes/moxiemanager/ data/files/ IHPBA%20Outreach%20Kenya%202017% 20Leaflet% 20WEBSITE.pdf.

Hepatocellular carcinoma: epidemiology, diagnostic, treatment

A. Lukashenko, V. Patsko, Y. Ostapenko, K. Cherchenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute

Summary. Hepatocellular carcinoma (HCC) is leading cause of death among all malignant tumors. Significant progress in studying, epidemiology, risk factors and molecular profiling was reached in a last few decades. Screening, diagnostic, treatment approaches for this disease were updated, that led to significant decrease of mortality in counties with high rate of HCC morbidity. Never the less morbidity and mortality rate of HCC continue to grow and in most of cases HCC diagnosed on late stages of disease [1]. In this review advantages and perspectives of modern approaches that can help in decreasing of HCC load in the world will be shown.

Key words: hepatocellular carcinoma; risk factors; diagnostic; treatment.

Адреса для листування:
Пацко Вероніка
03022, Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43
Державне некомерційне підприємство
«Національний інститут раку»
E-mail: veronikapatskooncologist@gmail.com

Correspondence:
Veronika Patsko
Yulii Zdanovskoi str. 33/43, Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: veronikapatskooncologist@gmail.com

Д. Полякова

Як відібрати найбільш доцільні для відшкодування протипухлинні ліки? Досвід ESMO та BOO3

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30327

Постійна поява нових препаратів для лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями та необхідність ефективного розподілу коштів, що виділяють на їх придбання, зумовлює пошук системи пріоритетів і методології відбору ліків з метою максимізації позитивного ефекту. Міжнародні організації співпрацюють, допомагаючи країнам приймати обґрунтовані рішення на основі оцінки медичних технологій. Не залишаються осторонь і провідні експерти-клініцисти. Наприклад, у Польщі вже 3-й рік поспіль онкологічна лікарська спільнота обирає та пропонує до відшкодування 10 найбільш актуальних ліків (TOP 10 ONKO).

Ключові слова: *оцінка клінічної користі; лікування при онкопатології; ESMO-MCBS; TOP 10 ONKO; формуляр; протоколи; оцінка медичних технологій; FDA; Breakthrough Therapy.*

ВІДБІР ЛІКІВ З НАЙБІЛЬШОЮ КОРИСТЮ У США ТА ЄС

Європейське товариство медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) з 2015 р. пропонує свій валідований та відтворюваний інструмент для оцінки клінічної користі нових протипухлинних препаратів — Шкалу ступеня покращення клінічних показників (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale — ESMO-MCBS), зокрема для формування аргументів під час прийняття рішень про відшкодування та встановлення цін на нові методи лікування [1]. Досвід її використання у національній фармацевтичній політиці докладно описано на прикладі Казахстану [2]. Також звертає на себе увагу польська ініціатива, у рамках якої галузеві експерти проаналізували забезпечення пацієнтів реімбурсованими ліками за допомогою ESMO-MCBS та намітили пріоритети на майбутнє [3]. Зокрема, 3-й рік поспіль на основі вивчення експертної думки публікують TOP 10 ONKO — передік ліків, відшкодування вартості яких найважливіше забезпечити найближчим часом (*www.mzdrowie.pl*).

Під час реєстрації нових лікарських засобів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — **FDA) відзначає деякі ліки як проривні інновації** (Breakthrough Therapy) або перші у своєму класі (first-in-class). Це може служити вказівкою для визначення пріоритетів під час прийняття в майбутньому рішень щодо відшкодування.

Так, у період з листопада 2013 до грудня 2020 р. Центр з оцінки та досліджень лікарських засобів (Center for Drug Evaluation and Research — CDER) FDA визнав проривним 251 препарат, що отримав дозвіл на маркетинг, серед яких близько 60%, за нашими підрахунками, передбачають застосування в онкології [4]. Водночас неонкологічними напрямками, які відзначалися найчастіше, є лікування пацієнтів з муковісцидозом та вірусним гепатитом. При цьому слід зазначити, що лікарський засіб може вважатися проривом у лікуванні за одним показанням і не обов'язково за іншим.

Європейська асоціація медичної онкології **оцінює додану цінність онкологічних препаратів** за допомогою алгоритму MCBS — динамічного інструменту, критерії якого постійно оновлюються [1]. Методика наразі застосовується лише до препаратів, що призначають при солідних пухлинах, та передбачає присвоєння (згідно з результатами певних клінічних досліджень) оцінок A, B або C для потенційно куративних ліків, а також від 1 до 5 — для некуративних (рис. 1).

За допомогою ESMO-MCBS оцінюють клінічну користь схвалених Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) (з січня 2016 р.) та FDA (з січня 2020 р.) препаратів на основі позитивних результатів рандомізованих клінічних випробувань переваг (superiority trials), які продемонстрували статистично значущий результат щодо первинної або вторинної кінцевої точки — загальної виживаності, та без визначення переваг (non-inferiority trials), висновку про не нижчу ефективність.

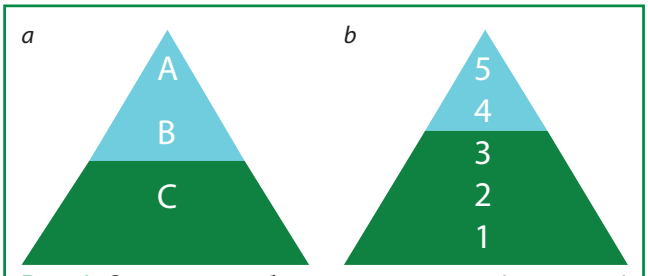


Рис. 1. Схематичне зображення шкал для оцінки користі згідно з дослідженнями застосування ліків з куративною (*a*) та некуративною (*b*) метою за ESMO-MCBS v1.1 [5]

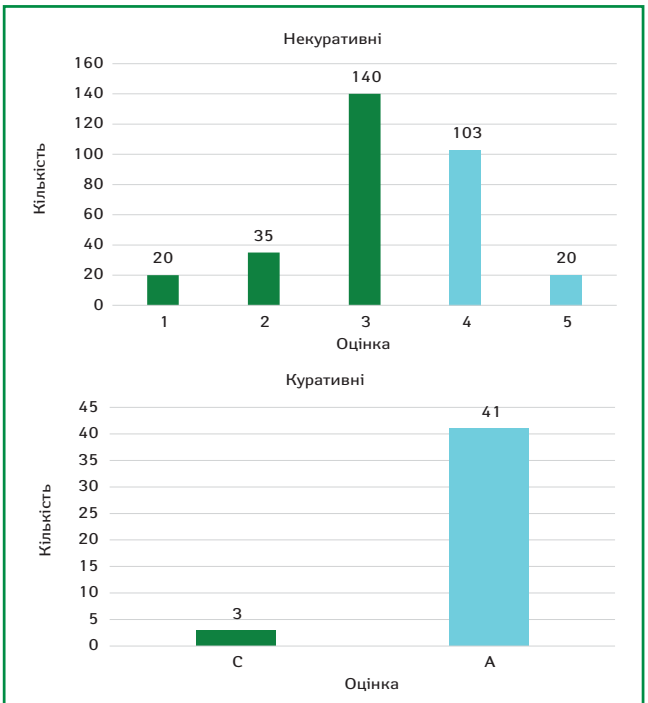


Рис. 2. Кількість досліджень протипухлинних препартів, оцінених за шкалами для некуративного (від 1 до 5) та куративного підходів (від C до A)

Рисунок 3. Розподіл досліджень застосувань ліків з куративною та некуративною метою при онколопатології різних типів та локалізацій

Оцінка враховує показники загальної виживаності (overall survival), виживаності без прогресування (progression-free survival), виживаності без захворювання (disease free survival), коефіцієнт ризику (hazard ratio), частоту відповіді, якість життя (response rate), прогноз стану (prognosis of the condition) та токсичність. **Найвищі оцінки ESMO-MCBS за шкалою для куративних ліків — це A і B, а некуративних — 5 і 4. Вони вказують на значну величину клінічної користі**.

Станом на 9 березня 2023 р. база даних ESMO містила 362 оцінки клінічної користі використання ліків згідно з результатами тих чи інших досліджень (рис. 2), при різних локалізаціях та типах пухлин (рис. 3). Частина лікарських засобів та схем лікування (загалом їх оцінено близько 130) має по декілька оцінок, згідно з результатами різних випробувань. Найвищих оцінок за шкалами для некуративного та куративного підходів, тобто «5» та «A» нараховувалося, відповідно, 20 та 41 (табл. 1).

МЕТОДИКА ESMO В ОЦІНЦІ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Цей структурований підхід до отримання оцінок клінічно значущої користі на основі опублікованих даних можна використовувати з різною метою, зокрема (*www.esmo.org*):

1) у державній фармацевтичній політиці для визначення цінності протипухлинних ліків та кращого розподілу ресурсів;

2) для формулювання клінічних рекомендацій як на національному, так і на міжнародному рівні;

3) під час прийняття клінічних рішень, зважуючи відносні переваги терапевтичних варіантів та пояснюючи їх пацієнтам та їхнім родинам;

4) для допомоги редакторам, рецензентам і коментаторам в оцінці клінічної значущості результатів досліджень;

5) як потужний інструмент для навчання студентів та лікарів-онкологів.

Узагальнюючи отриманий досвід, ESMO розробило типову методологію, призначену для розширення можливостей систем охорони здоров'я в усьому світі щодо прийняття ефективних рішень про витрати на протипухлинні ліки. Це була спільна з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) ініціатива, щоб допомогти Казахстану оновити та раціоналізувати свій національний список основних препаратів та протоколів лікування у сфері онкології [2].

Так, потерпаючи від значного тягаря захворювань, що супроводжується швидким зростанням витрат на лікування, Казахстан співпрацював з ВООЗ, і в 2017 р. ESMO було залучено в якості експерта для перегляду національного лікарського формуляра та протоколів лікування в онкології.

У рамках чотирьохетапного підходу проаналізовано формуляри та клінічні протоколи, що застосовують в країні, з наступним складанням звіту і наданням пропозицій урядові Казахстану щодо подальших дій (табл. 2).

Аналіз завершився підсумковим звітом і рекомендаціями стосовно:

1) необхідності додати лікарські засоби до національного формуляра;

2) оновлення протоколів, які були зайвими або мали низьку цінність;

3) виключення малоцінних або надлишкових ліків з національного формуляра.

У результаті в Казахстані фактично було збільшено загальний бюджет, що виділяється на лікування пацієнтів з онкопатологією, із зосередженням уваги на варіантах терапії

Таблиця 2. Етапи перегляду національного лікарського формуляра та протоколів лікування в онкології [2]

Об'єкт оцінки	Об'єкт/інструмент для порівняння
Перелік ліків, що входять до національного формуляра та протоколів лікування	Типовий список основних лікарських засобів ВООЗ Показання до застосування згідно з даними EMA Оцінка ESMO-MCBS за можливості
Національні протоколи лікування онкопатології	Настанови та рекомендації ESMO
Ліки, що не входять до списку основних (ВООЗ), але наявні у національних формулярах та протоколах	Експертиза з урахуванням оцінок ESMO-MCBS, настанов та рекомендацій ESMO

Таблиця 1. Кількість досліджень ліків (МНН), що отримали найвищі оцінки за шкалами для некуративного та куративного підходів («5» та «A» відповідно)

Некуративний підхід		Куративний підхід			
МНН	**Кількість**	**МНН**	**Кількість**	**МНН**	**Кількість**
Пертузумаб	6	Пембролізумаб	6	Дабрафеніб/траметиніб	1
Ніволумаб	4	**Ніволумаб**	6	**Дінутуксимаб**	1
Атезолізумаб	3	5-FU	2	Епірубіцин, 5-FU, цисплатин	1
Афатиніб	1	5-FU/**LV** або 5-FU/LEV	4	**FLOT**	1
Бініметиніб	1	5-FU/**LV**	2	Гемцитабін	1
Дабрафеніб/траметиніб	1	Іматиніб	2	**Ніволумаб+іпілімумаб**	1
FOLFIRINOX	1	**Іпілімумаб**	2	Олапариб	1
Радій-223	1	5-FU, цисплатин	1	Осимертиніб	1
Рибоцикліб	1	5-FU/LEV	1	**FOLFIRINOX**	1
Тремелімумаб	1	**Абемацикліб**	1	Трастузумаб	1
		Атезолізумаб	1	Трастузумабу емтансин	1
		Бініметиніб	1	**mFOLFIRINOX**	1

Примітки: 5-FU – 5-фторурацил; FLOT – доцетаксел, оксаліплатин, 5-FU та LV; FOLFIRINOX – LV, 5-FU, іринотекан та оксаліплатин; LEV – левамізол; LV – лейковорин; mFOLFIRINOX – модифікована FOLFIRINOX (із різницями у дозах та способі введення). Напівжирним шрифтом виділено ті з ліків (та лікувальних схем, що їх включають), які не зареєстровано в Україні (станом на 9 березня 2023 р.)

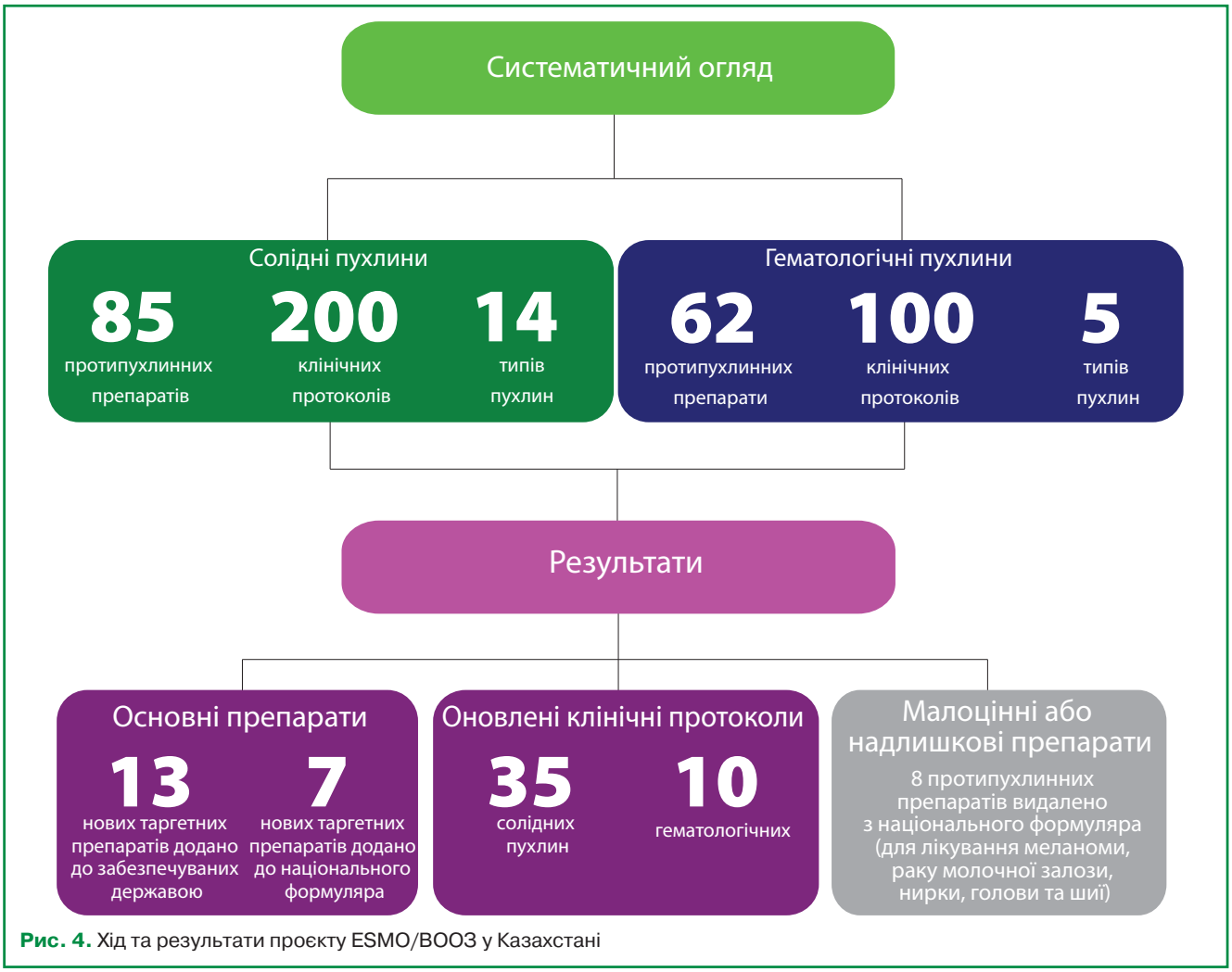


Рис. 4. Хід та результати проєкту ESMO/BOOЗ у Казахстані

зі сприятливим співвідношенням ціни та якості. Цей процес включав оновлення 45 протоколів лікування при солідних та гематологічних видах раку, рішення про відшкодування вартості 13 нових таргетних лікарських засобів за одночасного виключення з формуляру 8 малоцінних препаратів (рис. 4).

ПОЛЬСЬКИЙ TOP 10 ONKO

Польські клінічні онкологи вже втретє вказали, які нові методи лікування пацієнтів із солідними пухлинами мають бути пріоритетними в процесах реімбурсації. У голосуванні, яке відбулося в січні, взяли участь члени правління Польського товариства клінічної онкології (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej — PTOK). На основі заповнених анкет було обрано третій список пріоритетів відшкодування. Попередні вийшли у 2020 та 2022 р. (*www.mZdrowie.pl*).

Складанню топ-10 передувала аналітична робота з оцінки запровадження інноваційних лікарських засобів у клінічну онкологію в Польщі. На її основі «Modern Healthcare Institute sp. z o.o.» у 2020 р. було опубліковано звіт, підготовлений відомими експертами, під назвою «Розвиток фармакотерапії онкологічних хворих» (Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory) [3].

Після цього 3 роки поспіль команда з 9–13 експертів — членів правління PTOK, у тому числі національного та провінційних консультантів у галузі клінічної онкології, президента Польського онкологічного товариства (Polskiego Towarzystwa Onkologicznego) та президента Польського фармакоекономічного товариства (Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego), шляхом голосування відбирала із запропонованого списку, створеного за встановленою методикою, найбільш актуальні для реімбурсації препарати. Цього року топ-10 виглядає наступним чином (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік TOP 10 ONKO 2023 р. найбільш затребуваних клінічними онкологами для відшкодування вартості протипухлинних ліків з клінічними показаннями [6]

1	Трастузумаб дерукстекан	Рак молочної залози
2	Пембролізумаб	Рак товстої кишки
3	Пембролізумаб	Рак молочної залози
4	Ніволумаб	Рак товстої кишки
5	Пембролізумаб	Рак шлунка
6	Соторасиб	Недрібноклітинний рак легені
7	Енфортумаб ведотин	Уротеліальний рак
8	Ніволумаб	Рак стравоходу, шлунка
9	Кабозантиніб	Рак щитовидної залози
10	Цеміплімаб	Базальноклітинний рак шкіри
10	Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan	Рак передміхурової залози

Наскільки точними були побажання експертів, свідчить той факт, що голосування відбулося у січні, а два пріоритетні препарати з першої десятки потрапили до списку відшкодування з 1 березня (*www.mzdrowie.pl*).

ВИСНОВКИ

Шкала ESMO-MCBS та чотирьохетапний підхід, розроблений ESMO у співпраці з BOOЗ, є прикладами того, як, ділячись передовим досвідом, інструментами та ресурсами, можна просуватися у напрямку підвищення доступності ефективних ліків для пацієнтів з онкопатологією [7]. Зокрема, з 2019 р. Комітет експертів BOOЗ з вибору та використання основних лікарських засобів визнав роль ESMO-MCBS як інструменту для виявлення методів лікування пацієнтів з онкопатологією, які мають потенційну терапевтичну цінність для включення до Приблизного переліку BOOЗ основних лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cherny, N. I., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N. J., Pentheroudakis, G., Douillard, J. Y., ... de Vries, E. G. E. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol, 28(10)*: 2340–2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310.

2. Latino, N. J., Galotti, M., Cherny, N. I., de Vries, E.G.E., Douillard, J.Y., Kaidarova, D., & Ilbawi, A. (2022) Prioritising systemic cancer therapies applying ESMO's tools and other resources to assist in improving cancer care globally: the Kazakh experience. *ESMO Open, 7(1)*: 100362. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100362.

3. Czech, M., Gierczyński, J., Jakubiak, K., Krupa D.,& Władysiuk, M. (2020) Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory. Nowości. Innowacje. Przełomy. Modern Healthcare Institute. https://www.mzdrowie.pl/ wp-content/uploads/ 2020/08/raport-onkologia-0826.pdf.

4. CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals. Data as of December 31, 2022. Total of 251 Approvals. https://www.fda.gov/media/95302/download.

5. Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U, Kerst, J. M., Sobrero A., Zielinski, C., ... Piccart, M. J. (2017) A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol, 28(11)*: 2901–2905. doi: 10.1093/annonc/mdw258.

6. Jakubiak, K. TOP 10 ONKO, czyli które leki onkologiczne najbardziej zasługuje na refundację. https://www.mzdrowie.pl/leki/ top-10-onko-czyli-ktore-leki-onkologiczne-najbardziej-zasluguja-na-refundacje.

7. Mikkelsen, B, & Peters, S. (2022) WHO-ESMO collaboration in cancer control: policies into action to save lives. *ESMO Open, 7(1)*: 100373. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100373.

How to select the most valuable anticancer drugs for reimbursement? Experience of ESMO and WHO

D. Poliakova

The constant appearance of new drugs for the treatment of oncological diseases and the need for the effective distribution of funds allocated for their purchase necessitates the search for a system of priorities and a methodology for the selection of drugs in order to maximize the positive effect.

Key words: clinical benefit assessment; oncology treatment; ESMO-MCBS; TOP 10 ONKO; formulary; protocols; medical technology assessment; FDA; Breakthrough Therapy.

К.Д. Черченко, А.В. Лукашенко, Ю.В. Остапенко, В.В. Пацко, М.О. Віноградова, К.Г. Валіхновська, С.Ю. Паманська

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при метастатичному колоректальному раку: огляд літератури та клінічного випадку

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 6.01.2023
Прийнято до друку 23.01.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.29873

Мета. **Аналіз досліджень, присвячених вивченню ефективності внутрішньоартеріального введення цитотоксичних та таргетних препаратів при метастазах колоректального раку (КРР) у печінку, порівняння його з традиційною хіміотерапією та іншими варіантами системної терапії, оцінка перспективності методу з точки зору конверсії неоперабельних метастазів в операбельні, оцінка впливу внутрішньоартеріальної хіміотерапії на показники виживаності.** ***Матеріали і методи дослідження.*** **У роботі використовувалися матеріали публікацій Національного центру біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information — NCBI), PubMed, Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), ASCOPubs за пошуковими критеріями, що включали ключові слова «HAI — hepatic arterial infusion, внутрішньопечінкове артеріальне введення», «метастатичний колоректальний рак», «печінкові метастази колоректального раку», «внутрішньоартеріальна хіміотерапія», «регіонарна хіміотерапія», а також архівні дані відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології Національного інституту раку для аналізу клінічного випадку.** ***Результати.*** **У зв'язку з високою селективністю пацієнтів, яким може бути запропоновано цю методику, та технічну складність її виконання в літературі представлено здебільшого результати клінічних досліджень I–II фази. Схеми із застосуванням фторпіримідинів та оксаліплатину внутрішньоартеріально (окремо або в поєднаннях) продемонстрували позитивні результати щодо безрецидивної, загальної виживаності та можливості конверсії нерезектабельних печінкових метастазів у резектабельні. Внутрішньоартеріальне введення іринотекану не продемонструвало переваг порівняно з внутрішньовенним введенням. Внутрішньоартеріальне застосування бевацизумабу в рамках наявних досліджень не мало переваг при регіонарному введенні, до того ж характеризувалося розрізненими даними щодо безпеки: за описами деяких дослідників підвищувало ризик розвитку побічних явищ (у разі комбінації з внутрішньоартеріальним введенням фторпіримідинів), а за іншими — не впливало на їх частоту (при комбінації з оксаліплатином внутрішньоартеріально). Тож, можливість та доцільність використання цього препарату в печінковій інфузії не однозначні. Також у публікації наведено позитивний досвід застосування методики в Національному інституті раку. Пацієнту з неоперабельними печінковими метастазами колоректального раку було проведено чотири повних та один неповний курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксаліплатин). Після переоцінки виявлено перехід стану в резектабельний, виконано резекцію печінки. За результатами патогістологічного висновку мікроскопічно отримано повну відповідь.** ***Висновки.*** **Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при печінкових метастазах колоректального раку є нестандартною методикою, що може використовуватися далеко не в усіх пацієнтів, проте за потрібного поєднання показань та відсутності протипоказань вона може стати рятівним варіантом для хворих, які вичерпали загальнорекомендовані лінії лікування чи є резистентними до системної хіміотерапії. Подальший розвиток цього напряму із залученням нових препаратів та комбінування раніше відомих має клінічне значення для лікарів-онкологів України та світу.**

Ключові слова: *HAI; метастатичний колоректальний рак; печінкові метастази; внутрішньоартеріальна хіміотерапія; регіонарна хіміотерапія; клінічний випадок.*

ВСТУП

Колоректальний рак (КРР) займає третю позицію за поширеністю у світі, є третім за частотою діагностування у чоловіків та другим у жінок серед інших видів раку [1]. В Україні рак ободової та прямої кишки окремо відстежуються статистично, проте загалом показники відповідають загальносвітовим тенденціям. У 2020–2021 рр. захворюваність на злоякісні новоутворення ободової кишки у чоловіків і жінок була на четвертому місці (7,1 і 6,8% відповідно), злоякісні новоутворення прямої кишки — на шостому (6,7%) у чоловіків і на сьомому (5,0%) у жінок (серед усіх видів раку). Смертність від раку ободової та прямої кишки посідає третє (7,7%) та п'яте (7,3%) місця відповідно у чоловіків і третє (7,5%) та шосте (5,5%) місця у жінок [2].

Розповсюджені форми захворювання найчастіше характеризуються метастазуванням первинної пухлини в печінку. Печінкові метастази КРР (ПМКРР) виникають у 60% пацієнтів на певному етапі розвитку їх захворювання, при цьому близько 85% з них виявляються нерезектабельними, а це, у свою чергу, погіршує прогноз виживаності — 6–10% для 5 років [3, 4]. Якщо ж метастази можна хірургічно видалити, цей показник зростає до 30% [5]. При лікуванні пацієнтів з первинно-метастатичним КРР комбінацією оксаліплатину з 5-фторурацилом (5-ФУ) та лейковорином у першій лінії медіана загальної виживаності (ЗВ) становить 19,5 міс, комбінацією оксаліплатину з іринотеканом — 17,4 міс, загальна частота відповіді (ЗЧВ) на первинне лікування за схемами із вмістом оксаліплатину чи іринотекану становить 45%, проте, якщо ці препарати використовуються в якості другої чи наступних ліній, показник ЗЧВ знижується до 30%, а медіани ЗВ — до 9–12 міс [6].

На сьогодні завдяки покращенню методів діагностики КРР усе частіше виявляють на ранніх етапах, ще до появи віддалених метастазів (лише у 15–25% пацієнтів відмічають метастатичне захворювання на етапі первинної діагностики). У більшості випадків хворий на КРР на момент виявлення метастазів у печінку вже встигає отримати одну або декілька ліній системної терапії, що ускладнює подальшу терапевтичну тактику, адже світові рекомендації для хіміорезистентного метастатичного КРР (мКРР) навіть сьогодні наводять не над-

то широкий діапазон цитотоксичних агентів. Використання ж таргетних чи імунотерапевтичних препаратів, на жаль, є відносно обмеженим в Україні з фінансових та соціальних причин. Перед лікарем-онкологом постає непросте завдання розробки терапевтичних схем для таких пацієнтів.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Одним з підходів до лікування пацієнтів з КРР з метастазами в печінку є внутрішньоартеріальна хіміотерапія (ХТ). Вона базується на введенні хіміотерапевтичного препарату безпосередньо в судину, що кровопостачає пухлину. Внутрішньопечінкова артеріальна ХТ (hepatic arterial infusion — HAI) має ряд обґрунтувань, що дозволили методиці стати досить розповсюдженим альтернативним підходом до системного лікування при мКРР. Одна з причин — хірургічна зручність встановлення катетера або помпи в судини печінки, а саме — гілки печінкової артерії. Не останню роль відіграють і анатомічні особливості кровопостачання печінкових метастазів: так, вони майже виняткова перфузуються печінковою артерією, тоді як здорова тканина печінки отримує більшу частину крові з ворітної вени [7]. Існують переваги і в загальному профілі сприйнятливості лікування пацієнтом: HAI забезпечує підведення високих концентрацій цитотоксичних речовин безпосередньо до печінкових метастазів з нижчою системною токсичністю [8]. Окремо слід виділити також перспективність цього методу в розрізі переведення нерезектабельних печінкових метастазів у резектабельні, що також має значний вплив на довготривалу виживаність пацієнтів. Успіх такої конверсії при класичному внутрішньовенному введенні ХТ становить ~15%, що є досить низьким показником та спонукає до пошуку додаткових, більш дієвих на локальному рівні підходів, і HAI — обнадійливий напрямок руху до цієї мети [9]. До того ж HAI перед резекцією ПМКРР покращує віддалені результати виживаності. B. Koerkamp та співавтори повідомляють про більшу медіану ЗВ у пацієнтів, яким було проведено HAI перед резекцією, порівняно з хворими когорти системної терапії, не зважаючи на те, що у групі HAI розповсюдженість захворювання була більшою (67 міс та 44 міс відповідно). 10-річна ЗВ становила 38,0% у групі HAI та 23,8% у групі, в якій її не проводили [10].

Методика HAI не є новою та використовується у світі більше 40 років, проте досі лишається більше альтернативою, ніж загальноприйнятою клінічною практикою. Так відбувається у зв'язку з обмеженою кількістю пацієнтів, яким можна проводити таке лікування (протипоказання висвітлено в наступному підрозділі), що, у свою чергу, позначається на клінічних дослідженнях оптимальних комбінацій препаратів для внутрішньоартеріального введення — у більшості публікацій учених з провідних онкологічних клінік світу представлено результати клінічних досліджень I–II фаз. Також важливо враховувати технічну складність проведення HAI у зв'язку з необхідністю залучення великої різнопрофільної команди: хіміотерапевтів, хірургів, рентгенологів, анестезіологів та спеціалістів, що володіють навичками проведення ангіографії. Втім зацікавленість у розвитку цього напряму не зменшується, бо для деяких когорт пацієнтів він може стати справжнім виходом: не тільки враховуючи перспективи конверсії метастазів з нерезектабельних у резектабельні, а й для хворих, що вичерпали загальнорекомендовані лінії терапії чи є резистентними до системної ХТ.

Наразі внутрішньоартеріальна ХТ при ПМКРР не є стандартом лікування, проте вона вже наводиться в рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) як можливий варіант [11]. Пошук та дослідження нових схем для внутрішньопечінкового введення активно тривають і дотепер.

ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ HAI

Внутрішньоартеріальна ХТ вводиться через порт, що встановлюється в печінкову артерію, або помпу. У разі використання порта у нього встановлюється катетер шляхом проколу шкіри та підключається до зовнішньої помпи або інфузомата. Деякі види помп імплантують хірургічно. Під час розміщення такої помпи перев'язують дистальну шлунково-дванадцятипалу артерію, праву шлункову артерію та дрібні колатеральні гілки, що живлять шлунок, тонку кишку та підшлункову залозу. Помпу розмішують у підшкірній кишені на передній черевній стінці. Одночасно виконується холецистектомія для запобігання хіміоіндукованого холециститу. Для оцінки білобарної печінкової перфузії та позапечінкової перфузії вводять синій барвник або рентгенконтрастну речовину (якщо встановлення порта чи помпи відбувається під контролем ангіографа). Імплантовані хірургічним шляхом помпи забезпечують нижчий ризик інфекційних заражень та кращу фіксацію катетера в печінковій артерії [12–14].

ПРОТИПОКАЗАННЯ

HAI має ряд протипоказань, серед них: загальний стан пацієнта за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) від 2 включно, супутня патологія печінки, недостатність функції печінки, значне пухлинне навантаження печінки, портальна гіпертензія або оклюзія портальної вени та наявність позапечінкових метастазів [15]. Останній пункт, втім, може бути переглянуто мультидисциплінарною комісією, якщо позапечінкові метастази наявні в невеликій кількості, клінічно стабільні, інші варіанти лікування неможливі з різних причин, а користь від проведення HAI перевищує імовірну шкоду від відсутності будь-якого лікування.

УСКЛАДНЕННЯ HAI

Враховуючи багатоступеневість реалізації внутрішньопечінкових схем (хірургічне встановлення порта або помпи, догляд за ними, власне введення хіміопрепарату), можливі ускладнення доцільно розділити на декілька груп.

Пов'язані з хірургічним втручанням ускладнення найчастіше включають ризик травмування великих судин, формування абсцесів, інфікування. Пов'язані з портом/катетером ускладнення здебільшого представлені міграцією порта (особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла), екстравазацією препарату (у зв'язку зі значним тиском та опором в артерії — введення тільки за допомогою помпи чи інфузомата), оклюзією печінкової артерії, тромбозом катетера [15]. Ускладнення, пов'язані з хіміотерапевтичними агентами, є подібними до таких при звичайному системному введенні. Проте їх частота є нижчою у разі використання препаратів з високим рівнем печінкового метаболізму. Якщо системне введення зазвичай асоціюється із загальнотоксичними, еметогенними, мієлосупресивними проявами, то у разі HAI на перший план виходять місцеві та печінковоспецифічні явища: біль, біліарний склероз, токсичний гепатит, підвищення рівня печінкових ферментів або білірубіну. Позапечінковий витік препарату може викликати виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки, діарею [15, 16]. Проте, враховуючи те, що на сьогодні відповідно до більшості схем препарати все ще не вводять цілковито внутрішньоартеріально, а поєднують регіонарне та класичне внутрішньовенне введення, можуть мати місце типові системні побічні явища використовуваних хіміопрепаратів.

Найнебезпечнішим побічним ефектом HAI є дилатація печінкових синусоїдальних капілярів та атрофія гепатоцитів, прогресуючий дегенеративний процес, який може призвести до цирозу та некрозу печінки [17]. З огляду на це надзвичайно важливим є посилений та регулярний контроль біохімічних показників печінкової активності, а також, можливо, доцільними є більш часті сонографічні, еластографічні та/або рентгенографічні обстеження, ніж при рутинній ХТ.

ЦИТОТОКСИЧНІ АГЕНТИ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Ще на самому початку дослідження підходу HAI було визначено основні вимоги до препаратів для внутрішньопечінкового введення. «Ідеальний кандидат» має виводитися печінкою у значній концентрації; мати короткий період напіввиведення, щоб уникнути накопичення в системному кровообігу; мати високий загальний кліренс тіла. Відповідність цим вимогам дозволила б підвищити місцеву концентрацію, збільшуючи терапевтичну відповідь, та зменшити системний вплив препарату та його токсичність [18]. На сьогодні таким препаратом вважається флоксуридин (floxuridine — FUDR), що у процесі метаболізму перетворюється на 5-ФУ. Він має високий показник виведення печінкою — 95%, короткий період напіввиведення (16 хв) та високий рівень пресистемного метаболізму (first pass metabolism). Усе це дозволяє підвищити концентрацію препарату в пухлинах печінки та знизити системну концентрацію (експозиція печінки є майже у 400 разів більшою за системну) [8, 19, 20].

Схеми із застосуванням FUDR зарекомендували себе як такі, що мають меншу загальну токсичність у порівнянні із загальноприйнятими схемами на основі фторпіримідинів, проте цей препарат асоціюється з біліарною токсичністю. З метою зменшення її вираженості за результатами наявних клінічних досліджень запропоновано внутрішньоартеріальне введення FUDR разом з дексаметазоном (dexamethasone — Dex) (N. Kemeny та співавтори описують частоту підвищення білірубіну у групах HAI FUDR/Dex та HAI FUDR 9% проти 30% відповідно [21]), чергування HAI FUDR з HAI 5-ФУ [22, 23] або послідовне введення HAI FUDR та внутрішньовенно 5-ФУ в межах одного циклу [6, 24].

Дослідження J.S. Bolton та співавторів послідовної схеми HAI FUDR та внутрішньовенно 5-ФУ з лейковорином в ад'ювантному режимі після резекції печінки продемонструвало покращення віддалених результатів безрецидивної виживаності (БРВ) та виживаності без печінкових рецидивів порівняно з наявними статистичними даними для хірургії без ад'юванту [24]. Комбінація HAI FUDR/Dex та двох оксаліплатинвмісних схем, що вводяться внутрішньовенно, у пацієнтів з нерезектабельними ПМКРР досліджували N. Kemeny та співавтори. Дві групи пацієнтів отримували HAI FUDR/Dex з послідовним введенням внутрішньовенно оксаліплатину, лейковорину та 5-ФУ в першій групі та послідовним введенням внутрішньовенно оксаліплатину й іринотекану в другій групі. У результаті було отримано обнадійливо високі показники відповіді: повна та часткова відповідь спостерігалися у 90% учасників першої групи та у 87% другої групи, таким чином, ЗЧВ становила 88%. Медіана ЗВ для першої та другої груп становила 36 та 22 міс відповідно. Цією ж групою дослідників було оцінено частоту конверсії нерезектабельних ПМКРР у резектабельні у пацієнтів, що отримували HAI FUDR/Dex та внутрішньовенно оксаліплатин й іринотекан. У загальній групі цей показник становив 47%, у підгрупі раніше нелікованих пацієнтів — 57%, що значно вище за історичний показник конвертабельності за лише внутрішньовенного введення поліхіміотерапії 15% [25]. M. D'Angelica та співавтори наводять результати свого дослідження II фази впливу HAI FUDR/Dex на конверсію нерезектабельних печінкових метастазів, підтверджують показник 47% та асоціюють можливість проведення хірургічного втручання з кращими показниками виживаності. До схем, які застосовувалися разом з HAI та вводилися внутрішньовенно, входили оксаліплатин, іринотекан та бевацизумаб; іринотекан, 5-ФУ, лейковорин та бевацизумаб. ЗЧВ становила 76%, медіани БРВ та ЗВ — 13 та 38 міс відповідно для всіх пацієнтів [26]. В іншому дослідженні I/II фази N. Kemeny та співавтори розглядали HAI FUDR/Dex та внутрішньовенне введення іринотекану з точки зору перспектив збільшення ЗВ для пацієнтів після метастазектомії. За отриманими даними, 2-річна виживаність у досліджуваній групі становила 89% (для порівняння — цей показник для ад'ювантної HAI FUDR/Dex та внутрішньовенного введення 5-ФУ з лейковорином становив 86%, для лише внутрішньовенної ад'ювантної терапії — 65%) [27]. X. Li та співавтори розглядали HAI FUDR також як потенційний низькотоксичний агент для пацієнтів старших вікових груп з нерезектабельними ПМКРР у комбінації з капецитабіном, що застосовувався перорально. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) у групі HAI FUDR та капецитабіну становила 95,8%, тоді як у контрольній групі, у якій застосовували лише капецитабін, — 48,1%. Переносимість внутрішньоартеріальної ХТ також була задовільною, побічні явища були очікуваними: усі вони були оборотними та жодне з них не вимагало відміни HAI [28].

Хоча вказаний препарат і зарекомендував себе як класичний агент для внутрішньоартеріального введення в практиці світових онкологічних лікарень, в Україні на сьогодні він не зареєстрований. Проте схеми, що включають 5-ФУ в якості HAI-агента, також активно досліджувалися та використовуються у світовій клінічній практиці. M. Lorenz та H. Müller ще у 2000 р. опублікували результати порівняння різних препаратів групи фторпіримідинів з різними шляхами введення та виявили, що результати виживаності є співставними для HAI FUDR та 5-ФУ [29].

Поряд із фторпіримідинами препаратом, що підходить для внутрішньопечінкового введення, вважається оксаліплатин, оскільки у разі введення в артерію лише половина дози потрапляє до загального кровообігу, а це свідчить про дуже сприятливий профіль безпеки [30]. Порівняльні дані щодо результатів HAI з використанням оксаліплатину наведено в таблиці.

Дані щодо використання інших хіміотерапевтичних агентів у монорежимі або в якості єдиного HAI-елемента схеми є обмеженими. Наприклад, дослідження J. van Riel та співавторів демонструє, що внутрішньоартеріальне введення іринотекану в дозі 20 мг/м^2/добу, в 1–5-й дні 3-тижневих циклів не показало потенційної переваги для пацієнтів з ПМКРР [44]. Цей препарат продемонстрував обнадійливі результати за частотою відповіді та виживаності лише у формі препарату вивільнювальних мікросфер (DEBIRI) [45].

R. Mancini та співавтори наводять результати клінічного випробування II фази, у якому в якості HAI-агента використовувався цисплатин у дозі 24 мг/м^2/добу з подальшим внутрішньовенним введенням 5-ФУ. Так, ЧОВ становила 52%, а також спостерігалася нижча токсичність, ніж у контрольній групі (цисплатин та 5-ФУ внутрішньовенно). На сьогодні це єдине дослідження HAI з використанням цисплатину при ПМКРР [46].

ВИКОРИСТАННЯ ДУБЛЕТІВ ТА ТРИПЛЕТІВ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

З появою нових препаратів та подальшим розвитком напряму HAI почали з'являтися дані щодо внутрішньопечінкового введення декількох препаратів — так звані дублети та триплети.

Дослідження терапевтичного ефекту та безпеки HAI з використанням триплета іринотекан, оксаліплатин та FUDR описано Y. Chen та співавторами. У ході дослідження 31 пацієнт з ПМКРР отримував у якості першої лінії терапії іринотекан у дозі 120 мг/м^2, оксаліплатин — 100 мг/м^2 та FUDR — 500 мг/м^2 в артерії, що живлять пухлину, з подальшим внутрішньовенним введенням лейковорину 200 мг/добу та FUDR 300 мг/м^2/добу протягом 3 днів із загальною схемою введення кожні 4–8 тиж. ЗЧВ у результаті дослідження становила 61,3%, а медіана БРВ та ЗВ — 24,8 міс та 10,1 міс відповідно. Частота виникнення побічних ефектів була наступною: нейтропенії 3–4-го ступеня — 6,5%, діареї — 9,7%, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові — 3,2%, підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові — 19,4% та блювання — 90,3%. Таким

Таблиця. Клінічні випробування, в яких оцінювали НАІ з використанням оксаліплатину для пацієнтів з нерезектабельними ПМКРР (цит. за G. Ranieri та співаторами, 2019 [31])

Дослідження	Фаза	Кількість пацієнтів	Попереднє лікування	Доза	Супутня системна ХТ	ЗЧВ	мБРВ, міс	мЗВ, міс
W. Kern та співавтори, 2001 [32]	I	21	Так/ні	25 мг/м² зі збільшенням по 25 мг/м²	ФУЛ	59%	н.о.	н.о.
A. Mancuso та співавтори, 2003 [33]	I	17	Так	20 мг/м²/добу × 5 днів кожних 3 тиж	Жодної	67%	н.о.	19
G. Fiorentini та співавтори, 2004 [34]	I–II	12	Так	150 мг/м² кожні 3 тиж	Жодної або ФУЛ ± іринотекан	50%	4	13
M. Ducreux та співавтори, 2005 [35]	II	26	Ні або 1 лінія внутрішньовенної ХТ без оксаліплатину	100 мг/м² кожні 2 тиж	ФУЛ	64%	27	27
V. Boige та співавтори, 2007 [36]	II	44	Так (>2 ліній)	100 мг/м² кожні 2 тиж	ФУЛ	55%	7	16
A.M. Tsimberidou та співавтори, 2010 [37]	I	29	Так (>2 ліній)	60–175 мг/м² кожні 2 тиж	ФУЛ + бевацизумаб	43%	н.о.	н.о.
A.M. Tsimberidou та співавтори, 2013 [38]	I	58	Так	140 мг/м² кожні 3 тиж	ФУЛ + бевацизумаб/цетуксимаб	12% (KRAS-) 6% (KRAS+)	н.о.	12 (KRAS-) 7 (KRAS+)
M.A. Allard та співавтори, 2015 [39]	II	68	Ні	100 мг/м² кожні 2 тиж	ФУЛ + цетуксимаб	н.о.	н.о.	114
S.R. Volovat та співавтори, 2016 [40]	II	24	Так/ні	85 мг/м² кожні 2 тиж	FOLFIRI	78%	20	29
F.A. Lévi та співавтори, 2016 [41]	II	64	Так	85 мг/м² кожні 2 тиж	НАІ іринотекан 180 мг/м² + НАІ 5-ФУ 2800 мг/м² + внутрішньовенно цетуксимаб	41%	9	26
A. Lim та співавтори, 2017 [42]	MCS	61	Так/ні	Кожні 2 тиж	ФУЛ + бевацизумаб/цетуксимаб	11–27%	9–6	14–8
Y. Sato та співавтори, 2018 [43]	I–II	13	Так	50–100 мг/м² кожні 2 тиж	ФУЛ	70%	н.о.	7

Примітки: ФУЛ – 5-ФУ та лейковорин;
н.о. – не оцінювалося;
FOLFIRI –5-ФУ, лейковорин, іринотекан;
мБРВ – медіана безрецидивної виживаності;
мЗВ – медіана загальної виживаності.

чином, схему було визначено як ефективну та таку, що добре переноситься [47].

Результати застосування схожої схеми, проте з 5-ФУ, опубліковано в ретроспективному аналізі B. Melichar та співавторів. У ньому наведено дані 68 пацієнтів з ПМКРР, кожен з яких отримав щонайменше один цикл НАІ з використанням послідовного триплета іринотекан 100 мг/м² 1–2 год, лейковорин 50–350 мг болюсно чи у вигляді короткої інфузії, 5-ФУ 750–1250 мг/м² 2–5 год у режимі weekly (для двох з них схема модифікувалася: режим biweekly, та чотиритижневий режим з додаванням цетуксимабу). 36 пацієнтів отримували це лікування в якості 1-ї лінії терапії, 32 хворих — у якості 2-ї або наступних ліній. ЗЧВ для цієї схеми становила 72%, медіана БРВ та ЗВ — 11 та 26 міс відповідно. ЗВ була значно кращою у тих пацієнтів, яким було проведено хірургічне втручання з приводу печінкових метастазів на будь-якому етапі лікування: медіана 81 міс для хворих, яких було прооперовано до початку НАІ, та медіана 60 міс для тих пацієнтів, що внаслідок НАІ перейшли з нерезектабельного статусу метастазів у резектабельний. У всіх випадках операції після НАІ патогістологічно спостерігався стеатоз. Хоча дані і є дещо розрізненими у зв'язку з ретроспективністю аналізу та не можуть бути ідеально співставлені, загальні тенденції свідчать на користь НАІ при ПМКРР [48].

У ході європейського багатоцентрового дослідження II фази OPTILIV досліджували потенціал конверсії нерезектабельних ПМКРР у резектабельні при НАІ із застосуванням іринотекану, оксаліплатину та 5-ФУ у поєднанні з внутрішньовенним введенням цетуксимабу. Пацієнти отримували цетуксимаб внутрішньовенно в дозі 500 мг/м² з подальшою НАІ (іринотекан 180 мг/м², оксаліплатин 85 мг/м² та 5-ФУ 2800 мг/м²) у хрономодульованому або послідовному режимах (рис. 1) кожні 14 днів. У дослідженні взяли участь 64 хворих з нерезектабельними ПМКРР та wild-type KRAS. Рішення щодо резектабельності мультидисциплінарно переглядалися після кожного третього курсу. Оцінювали частоту повної макроскопічної резекції печінкових метастазів (R0 + R1), БРВ та ЗВ. Первинною кінцевою точкою було визначено досягнення частоти можливості резекції 30% (порівняно з 15% при внутрішньовенній ХТ).

Верхня панель, хрономодульоване введення: іринотекан, оксаліплатин та 5-ФУ вводили в один день за допомогою програмованої за часом мультиканальної помпи (Melodie, Axon Cable, Montmirail, France), приєднаної до НАІ-порта за допомогою голки Губера 20G.

Нижня панель, послідовне введення: 1-годинне введення іринотекану, 2-годинне введення оксаліплатину в 1-й день та 48-годинне введення 5-ФУ в послідовному порядку. Препарати вводилися за допомогою шприцевої помпи Alaris (San Diego, California, USA).

У результаті було рапортовано про досягнення первинної кінцевої точки — частота R0–R1-гепатектомії після проведеного лікування становила 29,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 18,5–40,9). ЧОВ відповідала 40,6% (28,6–52,3). Медіана БРВ та ЗВ становила 9,3 (7,8–10,9) та 25,5 міс (18,8–32,1) відповідно. У учасників, яким було виконано гепатектомію R0–R1, відмічали медіану ЗВ 35,2 міс (32,6–37,8), з них 37,4% (23,6–51,2) були живими через 4 роки після проведеного лікування. Отримані результати демонструють високий лікувальний потенціал передусім завдяки збільшенню частоти конверсії ПМКРР порівняно з середніми показниками за класичного введення ХТ [41].

Перспективність НАІ з використанням дублета ралтітрексед та оксаліплатин у хіміорезистентних пацієнтів досліджувалася в рандомізованому клінічному дослідженні II фази HEARTO. До нього було включено пацієнтів, рефрактерних до попереднього лікування або з неможливістю продовжувати його у зв'язку з токсичністю (фторпіримідин, іринотекан, оксаліплатин, анти-VEGF-препарати та у разі пухлин з wild-type KRAS — анти-EGFR препарати). Учасників було розподілено

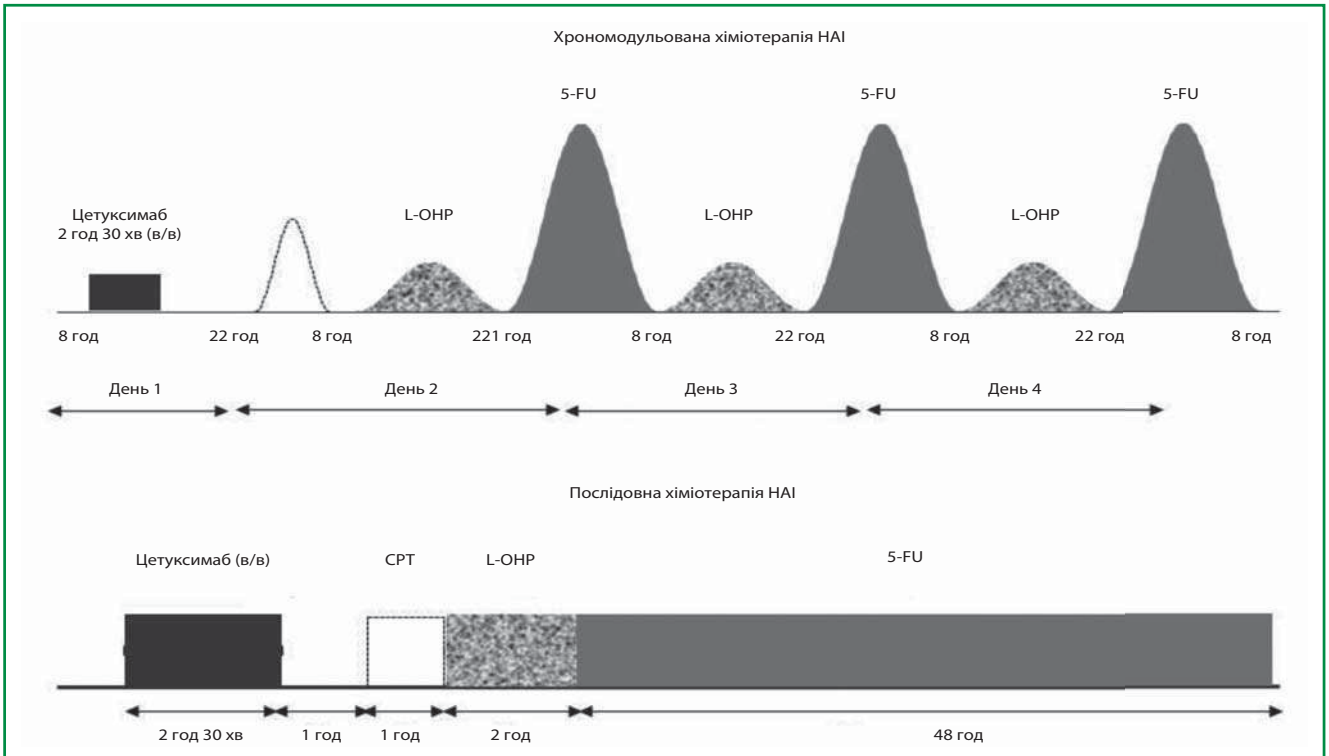


Рис. 1. Режими введення триплета шляхом HAI. Часові шкали введення препаратів та інфузійної доставки внутрішньовенно цетуксимабу, та HAI іринотекану (CPT), оксаліплатину (L-OHP), та 5-ФУ (5-FU) (цитата за [41])

на групу HAI за послідовною схемою: ралтітрексед 3 мг/м² більше 1 год, оксаліплатин 130 мг/м² більше 2 год кожні 3 тиж та групу стандарту лікування у співвідношенні 2:1. Після включення 27 пацієнтів дослідження було припинено у зв'язку з недостатністю фінансування, проте проміжні результати продемонстрували перевагу та безпеку дублета при хіміорезистентному мКРР: так, медіана БРВ становила 6,7 міс (95% ДІ 3,9–7,2) у групі HAI проти 2,2 міс (95% ДІ 1,2–4,3) у групі стандарту лікування (коефіцієнт небезпеки 0,32 (95% ДІ 0,14–0,76), p=0,01). Медіана ЗВ не відрізнялася у двох групах: 11,2 міс (95% ДІ 4,8–17,6) та 11,9 міс (95% ДІ 2,8–14,3) для HAI та стандарту лікування відповідно (коефіцієнт небезпеки 0,86 (95% ДІ 0,36–2,04), p=0,73) [49].

ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ ТА HAI

На сьогодні наявні обмежені дані щодо внутрішньоартеріального введення таргетних препаратів при мКРР. Однією зі спроб дослідити можливі переваги анти-VEGF-терапії в режимі HAI стало клінічне випробування II фази BEVIAC, у рамках якого пацієнтам з ПМКРР в якості 2-ї лінії терапії вводили бевацизумаб у дозі 7,5 мг/кг внутрішньоартеріально, аби перевірити гіпотезу, що антиангіогенний ефект може забезпечити додаткові переваги при регіонарному введенні. Окрім анти-VEGF, протокол дослідження передбачав системну ХТ за схемами XELOX або XELIRI (залежно від 1-ї лінії) у стандартних дозуваннях. Бевацизумаб вводили в 1-й день кожного 21-денного циклу перед ХТ. Проте результати, отримані від 10 пацієнтів, не продемонстрували значної переваги такого підходу за ЧОВ, БРВ та ЗВ порівняно із середніми значеннями цих показників для стандартного введення аналогічних комбінацій препаратів [50].

Дещо більше інформації отримано щодо додавання внутрішньовенної таргетної терапії, зокрема бевацизумабу, до HAI з використанням цитотоксичних агентів. У наявних публікаціях на цю тему домінує думка, що поєднання вказаного препарату зі схемами на основі фторпіримідинів потенційно підвищує токсичність. Так, дослідження S. Sadahiro та співавторів, у якому внутрішньовенне введення бевацизумабу було включено до схеми із застосуванням HAI 5-ФУ та лейковорину з подальшим внутрішньовенним застосуванням препаратів за схемою FOLFOX4, продемонструвало збільшення частоти побічних ефектів. У 8 з 14 пацієнтів, які отримували вищезазначені лікарські засоби, спостерігалися тромбози, що стало причиною припинення HAI, а також погіршувалося загоєння ран у порівнянні з групою з 16 пацієнтів HAI 5-ФУ та лейковорину + внутрішньовенне введення препаратів за схемою FOLFOX4. На думку дослідників, не слід рекомендувати застосування бевацизумабу в одній схемі з внутрішньоартеріальними препаратами [51]. За результатами іншого дослідження II фази, описаного N. Kemeny та співавторами, також повідомлялося про збільшення частоти побічних ефектів, а саме — біліарної токсичності при додаванні бевацизумабу до HAI FUDR/Dex та системної терапії FOLFOX/FOLFIRI (залежно від 1-ї лінії) після резекції печінки. При цьому мети дослідження — збільшення БРВ — не було досягнуто, а 4-річна виживаність у групах з бевацизумабом та без нього становила відповідно 81 та 85% [52].

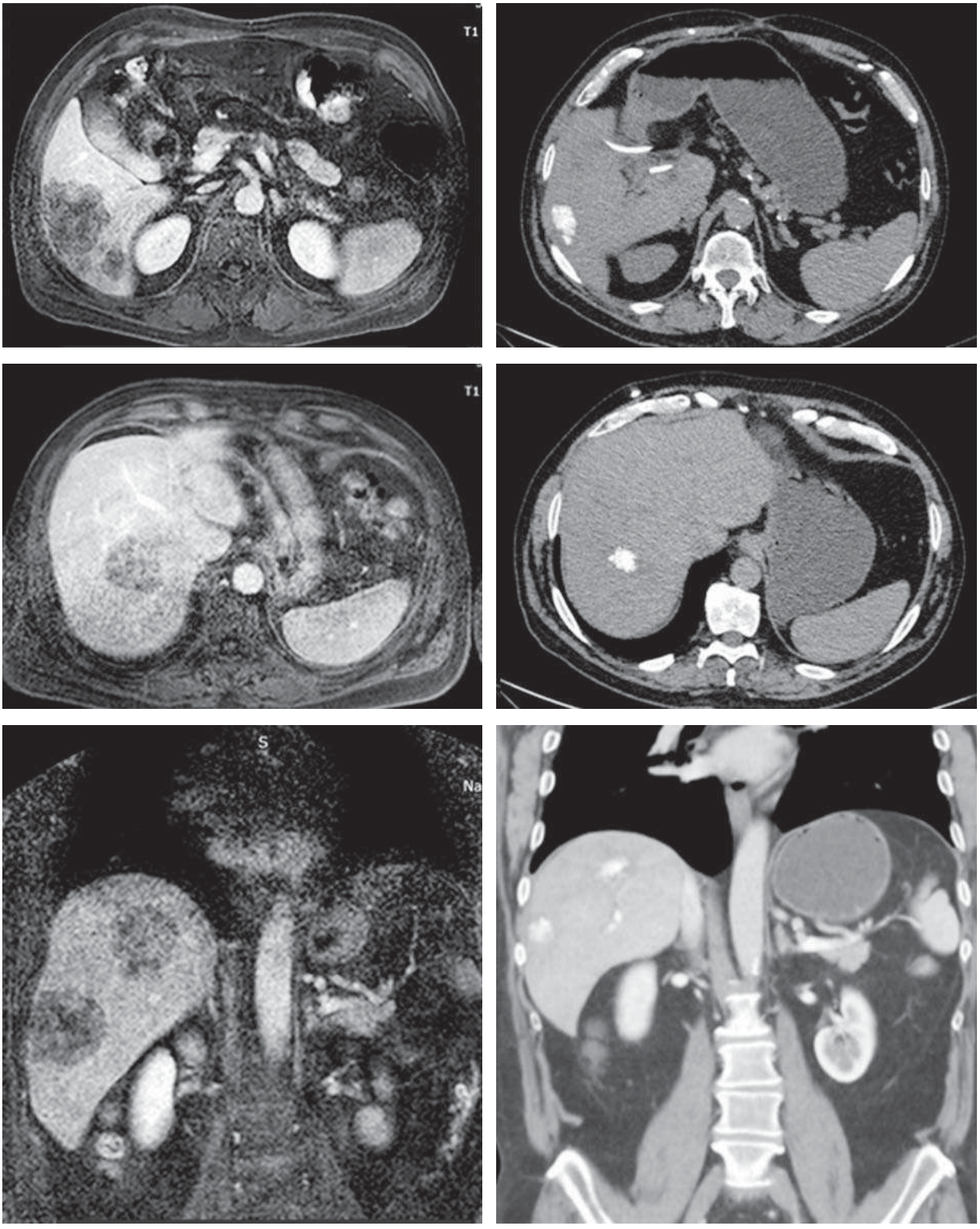
При цьому в дослідженні поєднання внутрішньовенного введення бевацизумабу з HAI з використанням оксаліплатину та пероральним капецитабіном E. Fountzilas та співавторів подібна залежність не простежувалася. Згідно зі схемою бевацизумаб вводили внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг в 1-й день, HAI з оксаліплатином 140 мг/м² в 1-й день та капецитабін 750 мг/м² двічі на добу в 1–14-й дні 21-денного циклу. Терапія добре переносилася та демонструвала сприятливі результати у пацієнтів з печінковими метастазами різних видів раку, здебільшого саме КРР [53].

Невелика кількість досліджень з використанням бевацизумабу та розрізнені дані не дозволяють об'єктивно оцінити, чи дійсно внутрішньоартеріальне введення цього агента підвищує ризик виникнення побічних ефектів, або ж несприятливі явища є реалізацією загальновідомих побічних ефектів бевацизумабу.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

З метою ілюстрації можливостей HAI в клінічній практиці лікаря доцільним буде навести випадок з клінічної практики Національного інституту раку.

Пацієнт Ю. — чоловік, 1959 р. н. (57 років на момент звернення), звернувся до Національного інституту раку в лютому 2018 р. з метою подальшого лікування. Надав наступні дані анамнезу. У червні 2016 р. пацієнту було виконано резекцію сигмоподібної кишки, післяопераційний патологогістологічний висновок: помірно диференційована аденокарцинома. Пацієнт отримав 7 курсів ад'ювантної монохіміотерапії капецитабіном. У березні 2017 р. на плановому КТ prol. morbi: mts ad pulm dex.S3. У тому ж місяці виконано часткову резекцію S3 правої легені. Проведено 2 курси паліативної поліхіміотерапії із застосуванням іринотекану + оксаліплатину. У лютому 2018 р. на плановому КТ prol.morbi: mts ad hepar S6, 7, 8, 5. У Національному інституті раку пацієнту було встановлено діагноз: Са сигмоподібної кишки pT3pN1M0, prol. morbi: mts



а *б*

Рис. 2. Динаміка розмірів метастатичних вогнищ у печінці до та після НАІ: *а* — перед проведенням НАІ (лютий 2018 р.); *б* — після проведення НАІ (листопад 2018 р.)

ad pulm dex.S3, стан після резекції правої легені, prol. morbi: mts ad hepar S6, 7, 8, 5, клінічна група II. Заплановано хірургічне лікування з приводу печінкових метастазів: резекцію печінки. Проте в ході операції було виявлено, що залишковий обсяг печінки становитиме <30%, що свідчить про неоперабельність випадку. Пацієнту було виконано холецистектомію, катетеризовано загальну печінкову артерію та встановлено порт. З березня до липня 2018 р. він отримав 4 повних курси HAI FOLFOX та 1 незавершений (зупинено у зв'язку з кардіотоксичністю). У листопаді 2018 р. було виконано комп'ютерну томографію органів грудної, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням та магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням. За сукупними даними ефект від лікування було оцінено як часткову відповідь, відмічено ознаки вираженого постлікувального патоморфозу метастатичних вогнищ у печінці. З огляду на це мультидисциплінарним консиліумом було повторно розглянуто можливість проведення хірургічного втручання на печінці та оцінено ситуацію як операбельну. У грудні 2018 р. пацієнту було виконано паренхімозберігальну резекцію печінки S6/7, радіочастотну термічну абляцію S8. Післяопераційний патологогістологічний висновок: перипортальна інфільтрація, склероз, кальцинати, вогнищеві некрози.

Цей випадок наглядно демонструє можливість HAI в переведенні неоперабельних ПМКРР в операбельні навіть після декількох попередніх ліній ХТ. Порівняльні знімки КТ пацієнта наведено на рис. 2.

ВИСНОВКИ

Внутрішньоартеріальна ХТ при ПМКРР є нестандартною методикою, що може використовуватися далеко не в усіх пацієнтів, проте за потрібного поєднання показань та відсутності протипоказань вона може стати рятівним варіантом для хворих, які вичерпали загальнорекомендовані лінії терапії чи є резистентними до системної ХТ. Схеми із застосуванням фторпіримідинів та оксаліплатину внутрішньоартеріально (окремо або в поєднаннях) продемонстрували позитивні результати у клінічних дослідженнях I–II фаз. Внутрішньоартеріальне введення іринотекану не мало переваг порівняно з внутрішньовенним. Внутрішньоартеріальне застосування бевацизумабу в рамках наявних досліджень не продемонструвало переваг у разі регіонарного введення, до того ж має розрізнені дані щодо безпеки: за описами деяких дослідників, підвищує ризик побічних явищ (у разі комбінації з фторпіримідинами, що застосовуються внутрішньоартеріально), а за даними інших — не впливає на їх частоту (в комбінації з оксаліплатином, введеним внутрішньоартеріально), тож, можливість та доцільність використання цього препарату у якості печінкової інфузії є неоднозначними. Подальший розвиток цього напряму із залученням нових препаратів та комбінуванням відомих раніше має клінічне значення для лікарів-онкологів України та світу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. WCRF International. *Colorectal cancer statistics*. Retrieved from https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer-statistics.

2. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. А. Ф. Шипко (Ред.), *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*, 23, 129.

3. Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*, *62*(1), 10–29. doi.org/10.3322/caac.20138.

4. Sanoff, H. K., Sargent, D. J., Campbell, M. E., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., ... Goldberg, R. M. (2008). Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(35), 5721–5727. doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7147.

5. Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., Enker, W. E., Turnbull, A. D., Coit, D. G., ... Brennan, M. F. (1997). Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*, *15*(3), 938–946. doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.938.

6. Kemeny, N., Jarnagin, W., Paty, P., Gönen, M., Schwartz, L., Morse, M., ... Fong, Y. (2005). Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(22), 4888–4896. doi.org/10.1200/JCO.2005.07.100.

7. Breedis, C., & Young, G. (1954). The blood supply of neoplasms in the liver. *The American Journal of Pathology*, *30*(5), 969–977.

8. Ensminger, W. D., & Gyves, J. W. (1983). Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Seminars in Oncology*, *10*(2), 176–182.

9. Adam, R., De Gramont, A., Figueras, J., Guthrie, A., Kokudo, N., Kunstlinger, F., ... Vauthey, J.-N.s (2012). The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist*, *17*(10), 1225–1239. doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121.

10. Groot Koerkamp, B., Sadot, E., Kemeny, N. E., Gönen, M., Leal, J. N., Allen, P. J., ... D'Angelica, M. I. (2017). Perioperative Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Is Associated With Longer Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(17), 1938–1944. doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8346.

11. NCCN Guidelines. *Colon Cancer. Version 3.2021* — September 10, 2021.

12. Ammori, J. B., & Kemeny, N. E. (2010). Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver. *Seminars in Oncology*, *37*(2), 139–148. doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.003.

13. Ensminger, W., Niederhuber, J., Dakhil, S., Thrall, J., & Wheeler, R. (1981). Totally implanted drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy. *Cancer Treatment Reports*, *65*(5–6), 393–400.

14. Kemeny, N., & Fong, Y. (1997). Treatment of liver metastases. In J. F. Holland, E. Frei, R. C. Jr. Bast, D. W. Kufe, D. L. Morton, R. R. Weichselbaum (Ed.), *Cancer Medicine* (ed. 4). (pp 1939–1953). Baltimore: Williams & Wilkins.

15. Thiels, C. A., & D'Angelica, M. I. (2020). Hepatic artery infusion pumps. *Journal of Surgical Oncology*, *122*(1), 70–77. doi.org/10.1002/jso.25913.

16. Zervoudakis, A., Boucher, T., & Kemeny, N. E. (2017). Treatment Options in Colorectal Liver Metastases: Hepatic Arterial Infusion. *Visceral Medicine*, *33*(1), 47–53. doi.org/10.1159/000454693.

17. Kemeny, M. M., Battifora, H., Blayney, D. W., Cecchi, G., Goldberg, D. A., Leong, L. A., ... Terz, J. J. (1985). Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. *Annals of Surgery*, 202(2), 176–181. doi.org/10.1097/00000658-198508000-00007.

18. Melendez, F. D. H., & Kemeny, N. (2008). Clinical management of patients with colorectal liver metastasis using hepatic arterial infusion. In J.-F.H. Geschwind, M.C. Soulen (Ed.), *Interventional Oncology: Principles and Practice* (pp. 249–263). New York, NY: Cambridge University Press.

19. Li, X., Shi, L., Wu, J., Ji, M., Zhao, J., Qiang, W., ... Wu, C. (2016). First-line treatment with hepatic arterial infusion plus capecitabine vs capecitabine alone for elderly patients with unresectable colorectal liver metastases. *Cancer Biology & Therapy*, *17*(1), 14–19. doi.org/10.1080/15384047.2015.1108487.

20. Zervoudakis, A., Boucher, T., & Kemeny, N. E. (2017). Treatment Options in Colorectal Liver Metastases: Hepatic Arterial Infusion. *Visceral Medicine*, *33*(1), 47–53. doi.org/10.1159/000454693.

21. Kemeny, N., Seiter, K., Niedzwiecki, D., Chapman, D., Sigurdson, E., Cohen, A., ... Murray, P. (1992). A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, *69*, 327–334.

22. Stagg, R. J., Venook, A. P., Chase, J. L., Lewis, B. J., Warren, R. S., Roh, M., ... Hohn, D. C. (1991). Alternating hepatic intra-arterial floxuridine and fluorouracil: a less toxic regimen for treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *83*(6), 423–428. doi.org/10.1093/jnci/83.6.423.

23. Davidson, B. S., Izzo, F., Chase, J. L., DuBrow, R. A., Patt, Y., Hohn, D. C., & Curley, S. A. (1996). Alternating floxuridine and 5-fluorouracil hepatic arterial chemotherapy for colorectal liver metastases minimizes biliary toxicity. *American Journal of Surgery*, 172(3), 244–247. doi.org/10.1016/s0002-9610(96)00159-6.

24. Bolton, J. S., O'Connell, M. J., Mahoney, M. R., Farr, G. H., Fitch, T. R., Maples, W. J., ... Alberts, S. R. (2012). Hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy after multiple metastasectomy in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study, 92-46-52. *Clinical Colorectal Cancer*, *11*(1), 31–37. doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.029.

25. Kemeny, N. E., Melendez, F. D., Capanu, M., Paty, P. B., Fong, Y., Schwartz, L. H., ... D'Angelica, M. (2009). Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(21), 3465–3471. doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1301.

26. D'Angelica, M. I., Correa-Gallego, C., Paty, P. B., Cercek, A., Gewirtz, A. N., Chou, J. F., ... Kemeny, N. (2015). Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Annals of Surgery*, *261*(2), 353–360. doi.org/10.1097/SLA.0000000000000614.

27. Kemeny, N., Jarnagin, W., Gonen, M., Stockman, J., Blumgart, L., Sperber, D., ... Fong, Y. (2003). Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(17), 3303–3309. doi.org/10.1200/JCO.2003.03.142.

28. Li, X., Shi, L., Wu, J., Ji, M., Zhao, J., Qiang, W., ... Wu, C. (2016). First-line treatment with hepatic arterial infusion plus capecitabine vs capecitabine alone for elderly patients with unresectable colorectal liver metastases. *Cancer Biology & Therapy*, *17*(1), 14–19. doi.org/10.1080/15384047.2015.1108487.

29. Lorenz, M., & Müller, H. H. (2000). Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(2), 243–254. doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.243.

30. Guthoff, I., Lotspeich, E., Fester, C., Wallin, I., Schatz, M., Ehrsson, H., & Kornmann, M. (2003). Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Research*, *23*(6D), 5203–5208.

31. Ranieri, G., Laforgia, M., Nardulli, P., Ferraiuolo, S., Molinari, P., Marech, I., & Gadaleta, C. D. (2019). Oxaliplatin-Based Intra-arterial Chemotherapy in Colo-Rectal Cancer Liver Metastases: A Review from Pharmacology to Clinical Application. *Cancers*, *11*(2), 141. doi.org/10.3390/cancers11020141.

32. Kern, W., Beckert, B., Lang, N., Stemmler, J., Beykirch, M., Stein, J., ... Schalhorn, A. (2001). Phase I and pharmacokinetic study of hepatic arterial infusion with oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Annals of Oncology, 12*, 599–603. doi: 10.1023/A:1011186708754.

33. Mancuso, A., Giuliani, R., Accettura, C., Palma, M., D'Auria, G., Cecere, F., ... Cortesi, E. (2003). Hepatic arterial continuous infusion (HACI) of oxaliplatin in patients

with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research, 23*, 1917–1922.

34. Fiorentini, G., Rossi, S., Dentico, P., Meucci, F., Bonechi, F., Bernardeschi, P., ... DeSimone, M. (2004). Oxaliplatin hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: A phase I-II clinical study. *Anticancer Research, 24*, 2093–2096.

35. Ducreux, M., Ychou, M., Laplanche, A., Gamelin, E., Lasser, P., Husseini, F., ... Boige, V. (2002). Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: A trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Journal of Clinical Oncology, 23*, 4881–4887. doi: 10.1200/JCO.2005.05.120.

36. Boige, V., Malka, D., Elias, D., Castaing, M., De Baere, T., Goere, D., ... Ducreux, M. (2007). Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV 5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Annals of Surgical Oncology, 15*, 219–226. doi: 10.1245/s10434-007-9581-7.

37. Tsimberidou, A. M., Fu, S., Ng, C., Lim, J. A., Wen, S., Hong, D., Wheler, J., ... Wallace M. (2010). A phase 1 study of hepatic arterial infusion of oxaliplatin in combination with systemic 5-fluorouracil, leucovorin, and bevacizumab in patients with advanced solid tumors metastatic to the liver. *Cancer*, *116*, 4086–4094. doi: 10.1002/cncr.25277.

38. Tsimberidou, A. M., Leick, M. B., Lim, J., Fu, S., Wheler, J., Piha-Paul, S. A., ... Kurzrock, R. (2013). Dose-finding study of hepatic arterial infusion of oxaliplatin-based treatment in patients with advanced solid tumors metastatic to the liver. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 71*, 389–397. doi: 10.1007/s00280-012-2014-8.

39. Allard, M. A., Sebagh, M., Baillie, G., Lemoine, A., Dartigues, P., Faitot, F., ... Sa Cunha, A. (2015). Comparison of complete pathologic response and hepatic injuries between hepatic arterial infusion and systemic administration of oxaliplatin in patients with colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology, 22*, 1925–1932. doi: 10.1245/s10434-014-4272-7.

40. Volovat, S. R., Volovat, C., Negru, S. M., Danciu, M., & Scripcariu, V. (2016). The efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus intravenous irinotecan, leucovorin and fluorouracil in colorectal cancer with inoperable hepatic metastasis. *Chemotherapy, 28*, 235–241. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000042.

41. Lévi, F. A., Boige, V., Hebbar, M., Smith, D., Lepère, C., Focan, C., ... Adam, R. (2016). Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Annals of Oncology*, *27*(2), 267–274. doi.org/10.1093/annonc/mdv548.

42. Lim, A., LeSourd, S., Senellart, H., Luet, D., Douane, F., Perret, C., ... Touchefeu, Y. (2017). Hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer: A multicenter retrospective study. *Clinical Colorectal Cancer, 16*, 308–315. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.003.

43. Sato, Y., Inaba, Y., Ura, T., Nishiofuku, H., Yamaura, H., Kato, M., ... Muro, K. (2018). Outcomes of a Phase I/II trial of hepatic arterial infusion of oxaliplatin combined with intravenous 5-fluorouracil and l-leucovorin in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, *49*(2), 132–137. doi: 10.1007/s12029-016-9915-4.

44. van Riel, J. M. G. H., van Groeningen, C. J., de Greve, J., Gruia, G., Pinedo, H. M., & Giaccone, G. (2004). Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Annals of Oncology*, *15*(1), 59–63. doi.org/10.1093/annonc/mdh022.

45. Kwan, J., & Pua, U. (2021). Review of Intra-Arterial Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancers*, *13*(6), 1371. doi.org/10.3390/cancers13061371.

46. Mancini, R., Tedesco, M., Garufi, C., Filippini, A., Arcieri, S., Caterino, M., ... Cosimelli, M. (2003). Hepatic arterial infusion (HAI) of cisplatin and systemic fluorouracil in the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Research*, *23*(2C), 1837–1841.

47. Chen, Y., Wang, X., Yan, Z., Wang, J., Luo, J., & Liu, Q. (2012). Hepatic arterial infusion with irinotecan, oxaliplatin, and floxuridine plus systemic chemotherapy as first-line treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Onkologie*, *35*(9), 480–484. doi.org/10.1159/000341825.

48. Melichar, B., Voboril, Z., Krajina, A., Malírová, E., Weiner, P., Nová, M., ... Dvorák, J. (2012). Hepatic arterial infusion of irinotecan, 5-Fluorouracil and leucovorin in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Anticancer Research*, *32*(12), 5487–5493.

49. Ghiringhelli, F., Vincent, J., Bengrine, L., Borg, C., Jouve, J. L., Loffroy, R., ... Bertaut, A. (2019). Hepatic arterial chemotherapy with raltitrexed and oxaliplatin versus standard chemotherapy in unresectable liver metastases from colorectal cancer after conventional chemotherapy failure (HEARTO): a randomized phase-II study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *145*(9), 2357–2363. doi.org/10.1007/s00432-019-02970-8.

50. Ducreux, M., Glehen, O., Tergemina-Clain, G., Smith, D. M., Lacas, B., Boige, V., ... Guimbaud, R. (2016). Phase 2 of intra-arterial hepatic (IAH) bevacizumab with systemic chemotherapy (CT) in second line treatment of liver metastases of colorectal cancer (LMCRC). *Journal of Clinical Oncology*, *34*(15), e15003–e15003. doi.org/10.1093/annonc/mdw370.38.

51. Sadahiro, S., Suzuki, T., Maeda, Y., Tanaka, A., Okada, K., ... Kamijo, A. (2011). Increased incidence of adverse events after concomitant hepatic arterial infusion plus systemic chemotherapy and bevacizumab for colorectal cancer with liver metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(4), 591.

52. Kemeny, N. E., Jarnagin, W. R., Capanu, M., Fong, Y., Gewirtz, A. N., Dematteo, R. P., & D'Angelica, M. I. (2011). Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(7), 884–889. doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5977.

53. Fountzilas, E., Krishnan, E., Janku, F., Fu, S., Karp, D. D., Naing, A., ... Tsimberidou, A. M. (2018). A phase I clinical trial of hepatic arterial infusion of oxaliplatin and oral capecitabine, with or without intravenous bevacizumab, in patients with advanced cancer and predominant liver involvement. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *82*(5), 877–885. doi.org/10.1007/s00280-018-3680-y.

Intra-arterial chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a review of the literature and a clinical case

K. Cherchenko, A. Lukashenko, Y. Ostapenko, V. Patsko, M. Vinohradova, K. Valikhnovska, S. Pamanska

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. ***Aim***. To analyte the studies of the effectiveness of intra-arterial administration of cytotoxic and targeted drugs in colorectal cancer metastases in the liver; to compare them with traditional chemotherapy and other systemic therapy options; to evaluate the perspectivity of the method in conversion of inoperable metastases into operable ones; to assess the impact of intra-arterial chemotherapy on survival rates. ***Materials and methods.*** The publications from NCBI, PubMed, ESMO, ASCOPubs were used, searched via keywords «HAI», «liver metastases of colorectal cancer», «metastatic colorectal cancer», «regional chemotherapy», «intra-arterial chemotherapy». For the presentation of clinical case, archive materials of the department of minimally invasive and endoscopic surgery, interventional radiology of the National Cancer Institute were used. ***Results***. Due to the high selectivity of patients who can be offered this approach and the technical complexity of its implementation, the data of the literature are presented mostly by I–II phases clinical trials. Schemes using intra-arterial fluoropyrimidines and oxaliplatin (separately or in combination) have shown positive results in progression-free survival, overall survival and conversion rate from unresectable liver metastases to resectable. Intra-arterial irinotecan has not proven superior to intravenous irinotecan. Intra-arterial administration of bevacizumab within the data of existing studies has not demonstrated advantages in regional administration, and also has mixed safety data: according to some studies, it increases the risk of side effects (when combined with intra-arterial fluoropyrimidines), and according to others, it does not affect their frequency (when combined with intra-arterial oxaliplatin), so the possibility and expediency of using this drug in liver infusion is ambiguous. The publication also provides a positive experience of using the technique at the National Cancer Institute. A patient with inoperable liver metastases from colorectal cancer underwent four full cycles and one incomplete of intra-arterial FOLFOX chemotherapy. After re-evaluation, metastases have reached a resectable state, so liver resection was performed. According to the results of histology, a complete response was obtained. ***Conclusions***. Intra-arterial chemotherapy of liver metastases of colorectal cancer is a non-standard technique that cannot be performed on all patients, but with the right evaluation of indications and the absence of contraindications, it can become a life-saving option for patients who have exhausted the recommended lines of therapy or who are resistant to systemic chemotherapy. Further development with the involvement of new drugs and combinations of previously known ones has clinical significance for oncologists of Ukraine and the world.

Key words: HAI; liver metastases; metastatic colorectal cancer; intra-arterial chemotherapy; regional chemotherapy; clinical case.

Адреса для листування:
Черченко Катерина Дмитрівна
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»
E-mail: katerynacherchenko.nir@gmail.com

Correspondence:
Kateryna Cherchenko
33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: katerynacherchenko.nir@gmail.com

О.І. Солодянникова, Н.В. Банковська, А.Ф. Шипко, В.В. Даниленко, Г.Г. Сукач

Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичного впливу. Огляд літератури

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 24.02.2023
Прийнято до друку 22.03.2023
DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30175

У роботі проаналізовано стан проблеми в літературі стосовно молекулярних механізмів формування метастатичного ураження кісток та використання цих даних під час лікування хворих онкологічного профілю з кістковим ураженням. Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини, широким спектром ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур. Розуміння механізмів ураження скелета, які різняться за ступенем тяжкості та тривалості впливу, є важливим фактором, особливо під час оцінки ефективності терапії.

Ключові слова: *метастатичне ураження кісток; злоякісне новоутворення.*

Злоякісні новоутворення різної локалізації мають високу питому вагу у структурі захворюваності та смертності в усьому світі. Багато в чому це пов'язано зі складністю прогресування пухлинного процесу, крайнім вираженням якого є метастазування [1]. Доведено, що близько 80% солідних пухлин метастазують шляхом проникнення ракових клітин у лімфатичну систему, 20% — гематогенно [2, 3].

Кістки є третьою за поширеністю (після печінки та легень) локалізацією метастазування широкого спектра солідних пухлин, включаючи легені, грудну залозу, передміхурову залозу, щитовидну залозу, меланому, гінекологічний та колоректальний рак, пухлини шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї [4]. При цьому частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається в межах 47–85%, передміхурової залози (РПЗ) — 33–85%, легені — 30–60% [5], нирки — 33–40% [6], щитовидної залози (РЩЗ) — 28–60% [7]. Однак у близько 30% пацієнтів виявляють вогнищеві зміни в кістках невідомого походження, коли на момент встановлення діагнозу характер і локалізацію первинного новоутворення неможливо ідентифікувати, незважаючи на обстеження, відповідні лабораторні дослідження та сучасні технології візуалізації.

Більше 80% кісткових метастазів локалізуються в осьовому скелеті, тому найчастіше вражаються хребет, ребра і метафізи довгих трубчастих кісток. При цьому виявлення метастазів у хребті досягає 30% на початку захворювання і 90% — при секційному дослідженні.

Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини і, на жаль, при поширенні процесу на кістку відмічається широкий спектр ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур. Розуміння механізмів ураження скелета (skeletal-related even — SRE), які різняться за ступенем тяжкості та тривалістю впливу, є важливим фактором, особливо під час оцінки ефективності терапії [8].

Наявність патологічних переломів — важлива клінічна ознака вираженості остеолізу у хворих онкологічного профілю при ураженні скелета [9]. За даними L. D. Kim та співавторів (2018), кісткове метастазування було першим симптомом пухлини у 20,2% пацієнтів, із них у 95% виявлено патологічний перелом. Дослідження показали, що в осіб, у яких кісткові метастази є першими клінічними симптомами раку, майже в усіх випадках виявляли патологічні переломи [10].

Метастатичний біль у кістках — це тип хронічного болю з унікальною та складною патофізіологією, що характеризується ноцицептивними та нейропатичними компонентами [8]. Вважається, що біль, пов'язаний з кістковими метастазами, відрізняється від невропатичного або запального. Існує кілька механізмів, таких як інвазія пухлинних клітин, астрогліоз спинного мозку та сенсибілізація нервової системи, що спричиняють біль [11]. Встановлено, що больовий синдром при метастатичному ураженні кісткової системи наростає з прогресуванням хвороби.

S. Koob та співавтори (2017) підкреслюють, що хоча 5-річна виживаність пацієнтів при деяких типах раку значно покращилася за останні 30 років, метастазування в кістки майже завжди призводить до невиліковних ситуацій. Тобто, наявність кісткових метастазів може значно погіршити виживаність хворих на рак. Так, середня медіана виживаності пацієнтів після встановлення наявності кісткових метастазів при РГЗ становить 19–25 міс [12], при РПЗ — 24 міс [13], при раку легені — 13 міс, нирки — 12,9 міс з погіршення загальної виживаності у хворих із множинними метастазами в кістки. Для порівняння медіана загальної виживаності при РПЗ становила 43 міс при метастазах у лімфатичні вузли.

Властивості кістки вперше було описано в 1889 р., коли S. Paget опублікував гіпотезу про «насіння і ґрунт», припустивши, що пухлинні клітини мають схильність до певних органів, де вони «засівають» дружній «ґрунт» і з часом переростають у метастатичні ураження. У наш час теорія «насіння і ґрунт», яка описує взаємодію між клітинами раку, що циркулюють (насіння) та мікросередовищем кісток (ґрунт), широко визнана як механізм кісткового метастазування. Кістки є джерелом багатьох факторів росту, молекул клітинної адгезії і цитокінів, що створює субстрат для виживання метастатичних клітин.

У роботах різних авторів доведено, що стимулювання остеокластогенезу здійснюється пухлинними клітинами і залежить від виду пухлини [14–16]. За патологічними типами руйнування кісток, спричиненими різними видами первинних ракових клітин, кісткові метастази класифікують на остеолітичні, остеобластичні та змішані. Водночас наявність вираженого взаємозв'язку між процесами остеолізу і кісткоутворення дозволяє розглядати будь-яке метастатичне ураження як змішане з переважанням літичного або бластичного компонента. Найбільш виражені процеси остеолізу спостерігаються при ураженні скелета клітинами РГЗ і при множинній мієломі. Навпаки, при метастазуванні

РПЗ переважають бластичні процеси [17, 18]. У разі метастазування РГЗ остеолітичні процеси визначаються у 80% пацієнток, в інших 20% — остеобластичні або змішані [19].

Незважаючи на досягнення в діагностиці, виявлення кісткових метастазів часто відбувається на симптоматичній стадії, тому актуальною є розробка нових стратегій, спрямованих на раннє визначення у пацієнтів факторів високого ризику. Із цією метою досліджують пухлинні маркери щодо їх потенційної діагностичної та прогностичної ролі [20].

Існує кілька гіпотез щодо механізмів кісткової деструкції при злоякісних процесах. У більш ранніх дослідженнях основна увага приділялася безпосередньому руйнівному впливу злоякісних клітин на кісткову тканину в результаті секреції високоактивних протеолітичних ферментів, включаючи колагеназу. Враховуючи те, що місцевий деструктивний вплив ракових клітин не може проявлятися на ранніх стадіях розвитку пухлин і є багатоступінчастим, тривалим і складним процесом, наукові пошуки останніх десятиліть зосереджені на дослідженні активації остеокластів у результаті системної дії паракринних чинників, що продукуються злоякісними клітинами (трансформувальний фактор росту-β (Transforming growth factor-β — TGF-β), плацентарний фактор росту (Placental growth factor — PlGF), інсуліноподібний фактор росту I (Insulin-like growth factor I — IGF-I), IGF-II, фактор росту фібробластів (Fibroblast growth factor — FGF), фактор росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor — VEGF) та ін.). Дослідження молекулярних та клітинних механізмів виникнення кісткових метастазів, що регулюють нормальне фізіологічне ремоделювання або керують патофізіологічними змінами, вважаються у наш час найактуальнішими. З ними пов'язана розробка потенційної терапевтичної мішені, аналіз якої сприяє вирішенню важливого завдання онкології — пошуку ліків від метастатичного ураження кісток [21, 22].

R. Kitazawa та співавтори (2018) підкреслюють, що при місцевому остеолізі, пов'язаному з пухлиною, похідні від пухлини фактори, що активують остеокласти, індукують резорбцію кістки не безпосередньо діючи на остеокласти, а опосередковано, регулюючи рецепторний активатор ліганду NF-kB (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — RANKL) на остеобласти.

На думку більшості дослідників, RANKL є головним чинником, що стимулює формування і диференціювання остеокластів. Взаємодія RANKL та його рецептора RANK є фундаментальною в процесі кісткової резорбції. Остеопротегерин (Osteoprotegerin — OPG), що експресується остеобластами, здатний зв'язувати RANKL і, таким чином, є його рецепторною пасткою. Вважається, що сигнальний шлях RANK/RANKL/OPG при пухлинно-індукованому руйнуванні кісткової тканини порушується і є новою ефективною терапевтичною мішенню. Запальний білок макрофагів 1α (Macrophage inflammatory protein 1α — MIP-1α) посилює адгезивну взаємодію пухлинних клітин з клітинами строми, сприяючи подальшому збільшенню його продукції, а також підвищенню синтезу RANKL і інтерлейкіну (Interleukin — IL)-6, що призводить до прогресування остеолізу і пухлинного росту [23].

Іншим важливим аспектом патогенезу остеолізу є зниження функціональної компетенції остеобластів. Ці закономірності спостерігаються при пухлинах різного гістогенезу, включаючи РГЗ, РЩЗ, РПЗ, рак легені, і деяких інших пухлинах, що продукують цитокіни, фактори росту і ряд біологічно активних сполук, що стимулюють остеокласти [24]. Результати узагальнення літературних даних вказують на критичну роль у розвитку і прогресуванні кісткових метастазів таких цитокінів, як IL-1, -6, а також факторів росту (EGF, TGF-β, -α, PlGF) і простагландинів, які, з одного боку, активують остеокласти, а з іншого — інгібують остеобласти [25].

З часу виділення з клітин раку легені специфічного білка, що має активність паратиреоїдного гормону (parathyroid hormone — PTH) і дістав назву PTHrP, ектопічній його продукції раковими клітинами відводять особливе місце в розвитку остеолізу і гіперкальціємії, що супроводжує деструкцію кісткової тканини. Встановлено експресію PTHrP в різних типах плоскоклітинного раку легені, нирки, РГЗ, РПЗ, при цьому з максимальною частотою PTHrP експресується саме в клітинах кісткових метастазів. Рівень PTHrP і вираженість його експресії в злоякісних клітинах використовують як чинник прогнозу метастазування пухлин у кістки з подальшим формуванням груп ризику. При цьому вважають, що PTHrP може бути новою мішенню для терапевтичного впливу [26].

Гіперкальціємія є однією з найбільш характерних ознак, що супроводжують ураження скелета при метастазуванні, яку виявляють у 10–30% онкологічних хворих. Виділяють три категорії гіперкальціємії, асоційованої зі злоякісними захворюваннями: гуморальна гіперкальціємія, яку найчастіше виявляють при раку легені, сечового міхура, нирки, РПЗ, РГЗ, її розвиток пов'язують із секрецією раковими клітинами біологічно активних сполук, здатних безпосередньо або опосередковано впливати на кісткове ремоделювання і мінеральний гомеостаз; місцевий остеоліз внаслідок інвазії пухлини в кістки та абсорбційна гіперкальціємія через надлишок вітаміну D, що виробляється злоякісними пухлинами. B. Dellay та M. Groth (2016) стверджують, що гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним ураженням, асоціюється з дуже поганим прогнозом: 50% пацієнтів помирають протягом місяця з моменту встановлення діагнозу. Оскільки жодна терапевтична програма досі не продемонструвала впливу на рівень смертності при кістковому метастазуванні, лікування при гіперкальціємії розглядається лише як засіб стабілізації стану пацієнта на період терапії з приводу основного захворювання.

У 1993 р. було опубліковано перші результати клінічних досліджень пептидних молекул колагену — піридиноліну (Pyridinoline — PYD) і дезоксипіридиноліну (deoxypyridinoline — DPD) як маркерів кісткового метастазування. Було висловлено припущення про можливе використання цих показників для моніторингу ураження скелета в онкологічних хворих. Автори виявили достовірне підвищення загальної екскреції PYD і DPD у хворих на РПЗ і РГЗ з ураженням скелета порівняно з хворими без клінічних ознак кісткових метастазів і контролем. Цей факт дозволив дослідникам зробити висновок про посилення кісткової резорбції при бластичному характері ураження скелета, а також, що PYD і DPD можуть бути корисними для прогнозування кісткової реакції на хіміотерапію [27]. J.J. Body та співавтори посилення екскреції PYD і DPD спостерігали в усіх хворих на РГЗ з метастазами в кістках порівняно з практично здоровими жінками в період менопаузи, у той час як підвищення в сечі рівнів кальцію, гідроксипроліну, С-кінцевого телопептиду колагену I типу (C-terminal telopeptide of type 1 collagen — CTX) виявляли в 47, 74 і 83% відповідно. Усі параметри, крім фосфатурії та маркерів формування кісткової тканини (остеокальцин та лужна фосфатаза), значно знизилися після терапії бісфосфонатами. Зниження параметрів кісткового метаболізму було найбільш помітним для CTX, вказуючи на потенціал цього маркера для моніторингу ефективності терапії. Тобто, визначення маркерів резорбції кісткового матриксу, на думку авторів, є корисним для окреслення оптимальних схем терапії та з метою оцінки ефективності лікування у хворих на рак.

У наш час існує значна теоретична і методична база для розробки і випробування нових підходів до терапії і профілактики кісткових метастазів [28, 29], що вимагає впровадження в клінічну практику неінвазивних чутливих критеріїв кісткового метаболізму для оцінки ефективності лікування. Так, аналіз результатів дослідження PYD і DPD в сечі хворих на РГЗ з метастазами в кістках, що отримували терапію памідронатом, показав можливість використання цих показників для оцінки ефективності лікування бісфосфонатами, оскільки вже через 7 днів після першого введення препарату спостерігали зниження їх екскреції. Зниження екскреції PYD і DPD позитивно

корелювало з ефективною радіотерапією, на відміну від гідроксипроліну в сечі і кальцію в сироватці крові, показники були значно нижчими через 3 міс після курсу лікування, засвідчуючи зменшення інтенсивності кісткової резорбції [30]. Можливість використання екскреції PYD і DPD для спостереження за ефективністю терапії підтверджена у хворих на РМЗ з метастазами в кістках, що отримували ібандронат. Для пацієнтів з позитивним ефектом лікування було характерним зниження рівнів PYD і DPD у сечі на 44–64% вже через 3–6 міс від початку терапії. За негативної динаміки, що виражалася в появі нових метастазів і відсутності даних про репарацію остеолітичних вогнищ, тривало підвищення екскреції PYD і DPD.

Серед інших маркерів кісткового ремоделювання — CTX і N-кінцевий телопептид (N-terminal telopeptide — NTX), що екскретуються, як і PYD та DPD, у складі колагенових фрагментів при деструкції кісткового матриксу. При цьому за результатами деяких спостережень автори висловлюють думку, що CTX характеризується вищою чутливістю порівняно з NTX у якості маркера діагностики і моніторингу кісткового метастазування. В інших дослідженнях встановлено кореляцію між початковими рівнями NTX і розвитком SRE в онкологічних хворих, а високі рівні NTX у сечі (urinary NTX — uNTX) були асоційовані з вдвічі вищим ризиком розвитку кісткових ускладнень, несприятливим прогнозом і короткою виживаністю порівняно з пацієнтами з низьким рівнем uNTX [31, 32].

Останнім часом посилився інтерес до прогностичної значущості пептидних фрагментів колагену I типу (ICTP) як маркерів остеолізу та ефективності лікування при кісткових метастазах [33]. Так, у сироватці крові 40 хворих на РПЗ з кістковими метастазами виражене підвищення ICTP виявили у 17 осіб зі змішаними метастазами в кістках і гіршим прогнозом порівняно з бластичними метастазами у 23 пацієнтів, у яких було відмічено кращу виживаність.

C. J. Wu та співавтори (2016) досліджували зразки сироватки крові та сечі у 68 жінок з РГЗ: у 35 пацієнток було виявлено кісткові метастази, у тому числі у 12 випадках — одиничні та у 23 — множинні (група А); у 33 зафіксовано метастази в інших органах (група В); 30 здорових жінок було включено до контрольної групи (група С) [33]. Рівні NTX та ICTP у групі А були значно вищими, ніж у групах В та С: NTX — 7,17±1,11 нмоль/лпроти2,08±0,22 нмоль/лта2,09±0,24 нмоль/лвідповідно; ICTP — 7,75±1,14 нг/мл проти 2,15±0,34 нг/мл та 2,22± 0,31 нг/мл відповідно. Порівняно з хворими з одиничними кістковими метастазами у пацієнток з ⩾2 кістковими метастазами рівні NTX та ICTP були значно вищими: NTX — 7,69±0,93 нмоль/л проти 6,16±0,62 нмоль/л, ICTP — 8,21±1,00 нг/мл проти 6,88±0,81 нг/мл. Через 2 міс після лікування у 40,0% (14/35) хворих із кістковими метастазами спостерігалася часткова ремісія, у 42,9% (15/35) — стабілізація захворювання (у тому числі у 6 пацієнтів з прогресуванням процесу). NTX у сечі та сироватковий ICTP у хворих з частковою ремісією та стабілізацією були значно знижені порівняно з показниками до лікування. У 10 випадках (28,6%) під час лікування мали місце SRE, включаючи 1 пацієнта з частковою ремісією (1/14; 7,1%), 5 осіб — зі стабілізацією (5/15; 33,3%) та 4 (4/6; 66,7%) — з прогресуванням захворювання. За висновками авторів, виявлення сечового NTX та ICTP у сироватці крові має важливе значення для ранньої діагностики та оцінки ефективності лікування та контролю побічних явищ у хворих на РГЗ з кістковими метастазами.

ВИСНОВОК

Таким чином, пацієнти з метастазами в кістках — одна з найбільш складних клінічних груп хворих, що потребують проведення ефективного і ретельно обґрунтованого курсу паліативної терапії. Метастатичне ураження кісткової системи спричиняє розвиток таких ускладнень, як біль у кістках, патологічні переломи, гіперкальціємія, компресія спинного мозоку та погіршення загального стану пацієнтів. Багатофакторний підхід до лікування цих хворих полягає, передусім, у пошуках найбільш ефективних методів терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чиж, Г. А. (2019). Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe*, *2*(1), 31–41.

2. Luo, G., & Liu, N. (2019). An integrative theory for cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, *43*(2), 647–656. doi: 10.3892/ijmm.2018.4004.

3. Nandy, S. B., & Lakshmanaswamy, R. (2017). Cancer stem cells and metastasis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *151*, 137–176. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.007.

4. Fornetti, J., Welm, A. L., & Stewart, S. A. (2018). Understanding the bone in cancer metastasis. *Journal of Bone and Mineral, 33*(12), 2099–2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.

5. Zhang, L., & Gong, Z. (2017). Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Medical Science Monitor, 23*, 4087–4094. doi: 10.12659/msm.902971.

6. Chen, S. C., & Kuo, P. L. (2016). Bone metastasis from renal cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(6), 987. doi: 10.3390/ijms17060987.

7. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., & Wordliczek, J. (2019). Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(23), 6047. doi: 10.3390/ijms20236047.

8. Farooki, A., Leung, V., Tala, H., & Tuttle, R. M. (2012). Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 97*(7), 2433–2439. doi: 10.1210/jc.2012-1169.

9. Cleeland, C., Von Moos, R., Walker, M. S., Wang, Y., Gao, J., Chavez-MacGregor, M., ... Qian, Y. (2016). Burden of symptoms associated with development of metastatic bone disease in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *24*(8), 3557–3565. doi: 10.1007/s00520-016-3154-x.

10. Kim, L. D., Bueno, F. T., Yonamine, E. S., Próspero, J. D., & Pozzan, G. (2018). Bone metastasis as the first symptom of tumors: role of an immunohistochemistry study in establishing primary tumor. *Revista Brasileira de Ortopedia*, *53*(4), 467–471. doi: 10.1016/j.rboe.2018.05.015.

11. Parkes, A., Warneke, C. L., Clifton, K., Al-Awadhi, A., Oke, O., Pestana, R. C., ... Hortobagyi, G. N. (2018). Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases. *Oncologist*, *23*(11), 1282–1288. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0085.

12. Gong, Y., Zhang, J., Ji, P., Ling, H., Hu, X., & Shao, Z. M. (2018). Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis. *Cancer Medicine*, *7*(8), 4156–4169. doi: 10.1002/cam4.1668.

13. Koob, S., Kehrer, M., Strauss, A., Janzen, V., Wirtz, D. C., & Schmolders, J. (2017). Bone Metastases — pathophysiology, diagnostic testing and therapy (Part 1). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, 155*(6), 716–726. doi: 10.1055/s-0043-116799.

14. Akhtar, M., Haider, A., Rashid, S., & Al-Nabet, A. D. M. H. (2019). Paget's «seed and soil» theory of cancer metastasis: an idea whose time has come. *Advances in Anatomic Pathology*, *26*(1), 69–74. doi: 10.1097/PAP.0000000000000219.

15. Turpin, A., Duterque-Coquillaud, M., & Vieillard, M. H. (2020). Bone metastasis: current state of play. *Translational Oncology*, *13*(2), 308–320. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012.

16. Weidle, U. H., Birzele, F., Kollmorgen, G., & Rüger, R. (2016). Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Genomics & Proteomics*, *13*(1), 1–12.

17. He, F., & Matsumoto, Y. (2020). Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunological Medicine*, *43*(3), 103–106. doi: 10.1080/25785826.2020.1754084.

18. Esposito, M., Guise, T., & Kang, Y. (2018). the biology of bone metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *8*(6), 031252. doi: 10.1101/cshperspect.a031252.

19. Wu, M. Y., Li, C. J., Yiang, G. T., Cheng, Y. L., Tsai, A. P., Hou, Y. T., & Chu, P. Y. (2018). Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry, 46*(4), 1423–1438. doi: 10.1159/000489184.

20. D'Oronzo, S., Brown, J., & Coleman, R. (2017). The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *Journal of Bone Oncology, 9*, 1–9. doi: 10.1016/j.jbo.2017.09.001.

21. Casimiro, S., Ferreira, A. R., Mansinho, A., Alho, I., & Costa, L. (2016). Molecular mechanisms of bone metastasis: which targets came from the bench to the bedside? *International Journal of Molecular Sciences, 17*(9), 1415. doi: 10.3390/ijms17091415.

22. Kitazawa, R., Haraguchi, R., Fukushima, M., Kitazawa, S. (2018). Pathologic conditions of hard tissue: role of osteoclasts in osteolytic lesion. *Histochemistry and Cell Biology*, *149*(4), 405–415. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z.

23. Wu, X., Li, F., Dang, L., Liang, C., Lu, A., & Zhang, G. (2020). RANKL/RANK system-based mechanism for breast cancer bone metastasis and related therapeutic strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8*, 76. doi: 10.3389/fcell.2020.00076.

24. Wang, M., Xia, F., Wei, Y., & Wei, X. (2020). Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Research*, *8*, 30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1.

25. Lin, S. C., Yu-Lee, L. Y., & Lin, S. H. (2018). Osteoblastic factors in prostate cancer bone metastasis. *Current Osteoporosis Reports*, *16*(6), 642–647. doi: 10.1007/s11914-018-0480-6.

26. Clézardin, P. (2017). Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine*, *84*(6), 677–684. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.006.

27. Szymanski, J. J., Otrock, Z. K., Patel, K. K., & Scott, M. G. (2016). Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clinica Chimica Acta, 453*, 190–193. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.017.

28. Любимова, Н. В., & Кушлинский, Н. Е. (2015). Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярой онкологии*, *2*(1), 61–75.

29. Солодянникова, О. І., Шипко, А. Ф., Даниленко, В. В., & Сукач, Г. Г. (2022). Радіонуклідна терапія ураження кісток у хворих на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*, *27*, 131–137. doi: 10.33145/2304-8336-2022?27-131-137.

30. Rief, H., Omlor, G., Akbar, M., Bruckner, T., Rieken, S., Förster, R., ... Debus J. (2016). Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy--a randomized trial. *BMC Cancer*, *16*, 231. doi: 10.1186/s12885-016-2278-1.

31. Liu, B., Zhao, Y., Yuan, J., Zeng, L., Sun, R., Meng, X., & Yang, S. (2017). Elevated N-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*, *12*(11), e0187860. doi: 10.1371/journal.pone.0187860.

32. Franjević, A., Pavićević, R., & Bubanović, G. (2011). ICTP in bone metastases of lung cancer. *Collegium Antropologicum, 35*(1), 43–47.
33. Wu, C. J., Ma, L. X., Zhu, J., Liu, J. J., & Cheng, Y. (2016). Clinical significance of combined detection of urine NTX and serum ICTP for breast cancer patients with bone metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 38(9), 693-697. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.011.

Metastatic bone lesions: molecular mechanisms as new avenues of therapeutic influence. Literature review

O.I Solodyannykova., N.V. Bankovska, A.F. Shypko, V.V. Danylenko, G.G. Sukach
Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. The paper analyzes the state of the problem in the literature regarding the molecular mechanisms of the formation of metastatic bone lesions and the use of these data in the treatment of cancer patients with bone lesions. The detection of bone metastases has been found to correlate with tumor stage, a wide range of complications, including pain, increased risk of fractures and hypercalcemia, compression of the spinal cord or other nerve structures. Understanding the mechanisms of skeletal injury (SRE), which vary in severity and duration of exposure, is an important consideration, especially when evaluating the efficacy of therapy.

Key words: metastatic bone lesions; malignant neoplasm.

Адреса для листування:
Солодянникова Оксана Іванівна
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»
E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:
Oksana Solodyannikova
33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: oik2000@ukr.net

Author guidelines

The journal ***«Clinical Oncology»*** accepts the original articles, reviews of literature, clinical cases devoted to the topical issues of clinical oncology, not previously published, and not being considered for publication in other publishing structures. Responsibility for reliability of information and originality of the materials is borne by the authors. When submitting the text, the author transfers to the journal the right of the first publication of this work, provided that the article is accepted for publication. The works executed without observance of the editorial board's requirements, shall not be registered. All articles undergo compulsory review by the profile members of the editorial board and blind independent confidential review. Comments submitted by the external reviewers are returned to the author(-s) for review. The authors should focus on the accuracy, conciseness, and clarity in presentation of the material and avoid lengthy introductions, repetition of data from tables and figures in the text, discussions beyond the scope of the problem under discussion. During the works editing, the editors reserve the right to change style, but not content of the articles.

Refusal to publish may not be accompanied by an explanation of its cause and can not be considered as a negative conclusion about scientific and practical value of the work. The works sent to the editorial board are not returned. After publication, all copyrights belong to the editorial board.

A manuscript can be written in Ukrainian or English and should be accompanied by 6–8 key words and a summary. Original and problematic works should be clearly structured and divided into sections with headings: summary, introduction, object and methods of research, results, discussion, conclusions, and references.

An electronic manuscript is provided with a mandatory indication of the used text editor. The text is to be typed in the Microsoft Word editor with the Times New Roman, Arial 14 font, without tabs and hyphens. The sheet size is 210×297 mm (A4 format). The interval between the lines — 1.5, the field — 3×1.5 cm. Do not break the article into separate files. It is not recommended to hyphenate words in a text editor.

All designations of different measures, units of measurement, results of clinical and laboratory studies should be given in accordance with the International System (SI), all terms should be unified taking into account the International anatomical and International histological nomenclature, names of diseases — taking into account the International Classification of Diseases of 10th revision, medicines — taking into account the State Pharmacopoeia (X, XI). Names of companies and preparations must be given in the original transcription.

The **Title page** should include title of the work, indicate full name of the organization(s) where the work was done, names and initials of all authors, full address (phone number, fax and E-mail), postal code, abbreviations listed in alphabetical order and general number of figures and tables. The title page should be on a separate page and contain the signatures of all the authors.

The **Summary** should reflect clearly the purpose (hypothesis), the object and methods of research, main results and conclusions, set out in two languages (Ukrainian and English). The limit is 150–200 words.

Introduction. Brief review is required for: statement of the problem in general and its connection with important scientific and practical tasks; analysis of the latest research and publications in which the solution of this problem has been initiated and on which the author relies, identification of previously unresolved parts of the general problem to which this article is devoted.

Purpose of the article (hypothesis). Goal or task of the research should be formulated briefly and clearly.

Materials and Methods. Design of the research and data analysis should be described briefly, but clearly, so that other researchers can reproduce the results of the work. This section should describe clearly and in detail how patients were selected for diagnosis and treatment (including control groups), including selection criteria and exclusions. At the end of this section, the «Data Processing» subsection is required, which indicates which methods of data processing the author used. When describing the research structure and statistical methods, it is necessary to specify which statistical package, which computer programs available for the average user, were used in the statistical processing of the results.

Results. They should be presented in a logical sequence in the text, in tables and figures. In the text, the data of tables and figure should not be repeated, just compared. Summing up the quantitative data, it is necessary to give not only relative (for example, percentages), but also absolute values, and also indicate which statistical methods were used to analyze them.

Discussions. This section contains only interpretation of the results, not their repetition. New and important aspects of the research results should be identified; possible mechanisms or interpretations of these data should be analyzed and, if possible, compared with the data of other researchers.

Conclusions. In this section the results of solving the problem, the treatment indicated in the title and purpose of the article should be formulated.

Tables (links and notes to tables, signatures to figures should be placed directly below them) should be placed on separate pages and numbered with Arabic numerals in accordance with their mention in the text. Graphs and diagrams must be presented in Excel format, pictures — as files in .tif or .jpg format with a resolution of 300 dots per inch (horizontal dimension of the picture is not less than 90 mm), graphs built in the program Statistica — in PDF format. Numbers of figures should correspond to the order of placement in the text.

List of used literature and quotation in the text is compiled in accordance with the bibliographic style «APA» (American Psychological Association) style (see. American Psychological Association (2010). Publication manual of the American Psychological Association (6-th ed.). Washington D.C.: Author.). The references are highlighted in the text in figures enclosed in square brackets. Numbering of references is carried out in alphabetical order of the names of authors. Unpublished data should be quoted in the text of the article. The identifier of the digital object (DOI) must be specified in the link, if available. In the original article, no more than 30 sources are allowed, in the literature review — no more than 60. Examples of link design are indicated below.

Type of article	Examples of description in the list of used literature. Author, A. A. = Автор, А. А.
If any DOI	Author, A. A., & Author, B. B. (Year of publishing). Title of the article *Name of Journal, number of issue*, pages of the article. doi: xxxx
One author	Mellers, B.A. (2000). Choice and the relative pleasure of consequences. *Psychological Bulletin, 126*(6), 910–924. doi: 10.1037//0033-2909.126.6.910
From two to seven authors	Bechara, A., Damasio, H., & Damasio A. R. (2000). Emotion, decision making and the or bitofrontal cortex. *Cerebral Cortex, 10*(3), 295–307. doi: 10.1093/cercor/10.3.295
More than eight authors	Wolchik, S. A., West, S. G., Sandler, I. N., Tein, J., Coatsworth, D., Lengua, L., ... Griffin, W. A. (2000). An experimental evaluation of theory-based mother and mother-child programs for children of divorce. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*(5), 843–856. doi: 10.1037//0022-006X.68.5.843
If there is no DOI, but there is online access to the article Specify URL-address of the journal home page	Trankle, S.A., & Haw, J. (2009). Predicting Australian health behaviour from health beliefs. *Electronic Journal of Applied Psychology, 5*(2), 9–17. Retrieved from http://ojs.lib.swin.edu.au/index.php/ejap/
If there is no DOI, but there is printed variant of the article	Crowden, A. (2008). Professional boundaries andthe ethics of dual and multiple overlapping relationships in psychotherapy. *Monash Bioethics Review, 27*(4), 10–27.

Information about the conflict of interests. The authors must disclose potential and apparent conflicts of interest associated with the manuscript. Conflict of interests of one or several authors is not an excuse for refusing to publish the article. Concealing by the authors of potential or apparent conflicts of interests, discovered by the editorial board, may be a reason for refuse to consider and publish the manuscript.

Protection of humans and animals in the conduct of scientific research. If there are descriptions of human experiments in the article, the authors should indicate whether they were conducted in accordance with the ethical standards of the committee responsible for human experiments (which is a part of the institution or the state committee) and the 1975 Helsinki Declaration and its revised version of year 2000. In doubtful cases, the authors must provide a justification for their approaches and evidence that the expert council of the institution has approved aspects of the research that are questionable. In describing experiments involving animals, the authors should indicate compliance with the requirements of the «Rules for performance of works using experimental animals» and the rules for establishment of maintenance and use of laboratory animals.

Articles should be sent to e-mail: zhurbenko.nir@ukr.net

Manuscripts of articles should be sent to the address: 33/43 Yulii Zdanovskoy str., Kyiv, 03022, Ukraine

МОРІОН

АКТУАЛЬНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ РЕСУРСИ ДЛЯ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ ВІД «МОРІОН» — ДЛЯ ТИХ, КОМУ ВАЖЛИВО БУТИ В КУРСІ СВІТОВОЇ МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ

Український медичний ЧАСОПИС

Спеціалізоване фахове видання для лікарів різних спеціальностей «Український медичний часопис»

Щотижневик Apteka.UA

Провідна спеціалізована інформаційна платформа для фармацевтів «Щотижневик АПТЕКА»

Клінічна ОНКОЛОГІЯ

Науково-практичний журнал «Клінічна онкологія» для клінічних онкологів, хірургів-онкологів, онкогематологів, хіміотерапевтів та суміжних спеціальностей

Компендіум ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

Довідник лікарських засобів № 1 в Україні

Ген BRCA (англ. Gen breast cancer) – ген раку молочної залози; HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2) – рецептор епідермального фактору роста, тип 2.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ №1493 від 18.08.2022. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу. Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** *Рак яєчників.* Лінпарза показана як монотерапія для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для: підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. *Рак молочної залози.* Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанамиу складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування. У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія. *Аденокарцинома підшлункової залози.* Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії*Рак передміхурової залози.* Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. *Побічні реакції.* Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10 %), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишканейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. *Спосіб застосування й дози.* Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з міелосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №1493 від 18.08.2022. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.

UA-4220 Approved March 2023

Матеріал підготовлений: ТОВ «АстраЗенека Україна»:
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54

AstraZeneca