

КІТРУДА®*

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/16209/01/01.

КІТРУДА®. **Склад:** діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб ви водиться з системи кровообігу шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування пембролізумабу. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну систему організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час

після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозових для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Ембріофетальна токсичність:** препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланою, cHL,

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ: КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардерверг 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Наказ МОЗ України №1134 від 21.06.2023. **Термін дії РП:** 02.07.2022 по 02.07.2027. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на droc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал затверджений: листопад 2023. Матеріал дійсний до: листопад 2025. Авторські права © [2023] ТОВ «МСД Україна. Всі права захищені. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

UA-KEY-00442

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

О.В. Єфіменко 146

КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

І.А. Крячок 147

АКТУАЛЬНО

Д.С. Полякова

Талазопаріб у лікуванні раку грудної залози. Аналіз даних з реальної клінічної практики 148

І.Л. Неміш

Перспективи застосування пембролізумабу в терапії раніше не лікованих хворих на поширену злоякісну мезотеліому плеври 152

І.Л. Неміш

Сучасна тактика лікування рецидивної/рефрактерної множинної мієломи 155

Сучасні підходи до діагностики та лікування

лімфопроліферативних захворювань 160

Є. Гончарук

Новий етап у персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на вилікування. Частина 1 164

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Ант. Бурлака, С. Вірко, О. Єфіменко, С. Земсков, Ю. Остапенко, А. Лукашенко, І. Лісний, Л. Бабак, А. Бурлака

Супероксидні радикали ксантиноксидази як прогностичні фактори при метастазах колоректального раку 168

О.В. Буртин, О.В. Кравець, О.О. Гілка, І.І. Смоланка, В.В. Чернієнко

Неoad'ювантна хімотерапія у хворих на резектабельний локорегіонарно поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки 172

Л.С. Болгова, Т.М. Туганова, О.І. Алексєєнко

Морфологічні дослідження у визначенні гістогенезу раку легень 177

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська, О.Ю. Столярова, О.М. Іванкова, Т.В. Хруленко

Лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози 184

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

О.М. Цятка, О.М. Тушницький, Л.В. Залокоцька, Г.Р. Савуляк, І.А. Крячок, В.Л. Новак

Показання до автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при лімфопроліферативних захворюваннях крові — рекомендації EBMT 2022 р. 187

О.І. Хоптяна, О.Ю. Добржанський

Індоціанін зелений у практиці онкохірурга (огляд літератури) 193

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Т.О. Рудюк, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик, А.В. Калмикова, І.А. Крячок

Минуле та сьогодення в діагностиці та лікуванні Т-клітинних лімфом: короткий огляд медичної літератури та клінічний випадок 198

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, № 3 (51), 2023

Рекомендовано

Вченою радою

ДНП «Національний
інститут раку»

Протокол № 7 від 21.11.2023 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. Болгова (Україна), А. Бурлака (Україна), А. Галламіні (Франція), Т. Головка (Україна), Ю. Гріневич (Україна), А. Дедков (Україна), В. Іванкова (Україна), С. Кіркільєвський (Україна), Г. Климнюк (Україна), К. Копчак (Україна), С. Коровін (Україна), Я. Котарський (Польща), М. Кукушкіна (Україна), І. Лісний (Україна), А. Лукашенко (Україна), Р. Мандри (Польща), Ю. Михайлович (Україна), В. Свінцицький (Україна), Л. Сивак (Україна), І. Смоланка (Україна), О. Солодяннікова (заст. гол. ред.) (Україна), Е. Стаховський (Україна), В. Уманський (Німеччина), Ф. Фільчаков (Україна), Н. Храновська (Україна)

Технічний секретар

А. Журбенко (Україна)

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 04.12.2023 р.

Формат 60×84¹/₈.
Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 7,44
Обл.-вид. арк. 10,31
Наклад 500 прим.
Зам. № 1212/2023
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

Знаком позначено матеріали,
що містять інформацію
про лікарський засіб

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

Зареєстрований у базах даних:

Index Copernicus International,
Ulrichsweb,
Google Scholar,
Національна бібліотека України
імені В.І. Вернадського

MANAGING EDITOR COLUMN

O.V. Efimenko 146

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN

I.A. Kryachok 147

TOPICAL

D.S. Poliakova
**Talazoparib in the treatment of breast cancer.
Analysis of the real-world evidence** 148

I.L. Nemish
**Prospects for the use of pembrolizumab in the treatment of previously
untreated patients with advanced malignant pleural mesothelioma** 152

I.L. Nemish
Modern tactics of treatment of relapsed/refractory multiple myeloma 155

**Modern approaches to the diagnosis and treatment
of lymphoproliferative diseases** 160

Y. Honcharuk
New stage in personalized breast cancer therapy: a chance for recovery 164

ORIGINAL ARTICLES

*Ant. Burlaka, S. Virko, O. Yefimenko, S. Zemskov, Y. Ostapenko,
A. Lukashenko, I. Lisnyi, L. Babak, A. Burlaka*
**Xanthine oxidase superoxide radicals as a prognostic factors
in colorectal cancer metastatic disease** 168

O.V. Burtyn, O.V. Kravets, O.O. Hilka, I.I. Smolanka, V.V. Chernienko
**Neoadjuvant chemotherapy in resectable
locoregionally advanced squamous cell
carcinoma of the oral cavity and oropharynx** 172

L.S. Bolhova, T.M. Tuganova, O.I. Alekseenko
Morphological studies in determining the histogenesis of lung cancer 177

*V.S. Ivankova, L.M. Baranovska, O.Yu. Stolyarova,
O.M. Ivankova, T.V. Khrulenko*
**Treatment of patients with recurrent and
metastatic forms of breast cancer** 184

REVIEW ARTICLES

*O.M. Tsyapka, O.M. Tushnytskyi, L.V. Zalokotska, H.R. Savuliak,
I.A. Kryachok, V.L. Novak*
**Indications for hematopoietic cell transplantation
for lymphoproliferative blood diseases:
current practice in Europe, 2022** 187

O. Khoptiana, O. Dobrzhanskyi
Usage of indocyanine green in routine practice in surgical oncology 193

CASE FROM PRACTICE

T.O. Rudiuk, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksyuk, V.V. Kalmykova, I.A. Kryachok
**Past and present in the diagnosis and treatment of T-cell lymphoma:
a brief literature review and clinical case report** 198

Листопад — місяць обізнаності про рак підшлункової залози (РПЗ). У світовій статистиці цей вид онкопатології за показниками смертності посідає 7-ме місце. За даними Національного канцер-реєстру щороку в Україні діагностують близько 4500 нових випадків РПЗ. На жаль, майже 70% українців з цим онкозахворюванням помирають уже на 1-му році встановлення діагнозу, адже в половині випадків його фіксують на пізніх стадіях. Середній шанс у пацієнта прожити рік після встановлення діагнозу становить 25%, а 5 років — лише 6%.

Складність раннього виявлення РПЗ полягає, по-перше, у тому, що підшлункова залоза знаходиться глибоко всередині тіла і її не можна визначити через черевну стінку. По-друге, симптоми РПЗ розвиваються лише на пізніх стадіях хвороби та до того ж не вказують саме на розвиток раку. Найбільш поширеними ознаками ураження підшлункової залози є підвищений рівень білірубіну («жовтяниця»), відсутність апетиту та неконтрольована втрата маси тіла, що зазвичай означає, що онкопатологія вже поширилася на інші органи. Пацієнти також скаржаться на біль у черевній порожнині, який іррадіює в спину та вираженість якого значно збільшується з плином часу. Больовий синдром є характерним для $\frac{2}{3}$ пацієнтів.

РПЗ підступний — перші симптоми захворювання з'являються на пізніх стадіях і зумовлені здавленням пухлиною сусідніх органів та проявами інтоксикації.

Проте є ознаки, які повинні слугувати приводом візиту до лікаря. З-поміж інших — це виражена загальна слабкість, незрозуміла втрата маси тіла, біль у попереку, зниження працездатності тощо. Серед профілактичних заходів розвитку онкологічних захворювань визначальним є регулярні огляди у сімейного лікаря та в разі необхідності за направленням обстеження в спеціалізованих закладах охорони здоров'я. У лікарнях, які законтрактовані з Національною службою здоров'я України (НСЗУ), обстеження та лікування для пацієнтів є безкоштовними. Тільки свідомість та такі прості заходи вже можуть наблизити нас до мінімального відсотка смертності серед населення.

Через війну на 2024 р. прогнози також невтішні, а причинами є невчасне обстеження населення, недоступність медичної допомоги чи неможливість дотримуватися здорового способу життя й уникнення стресів.

Ще однією причиною та проблемою є необізнаність, непоінформованість та несвідомість українців у питаннях своєчасного виявлення та лікування раку. Щодня пацієнти та їх родичі стикаються з відсутністю професійної інформації щодо захворювань на онкопатологію, а інтернетом поширюється безліч некоректних даних та відвертих міфів. Проте актуальна інформація щодо сучасних та ефективних методів лікування не завжди є доступною.

Спеціально до місяця обізнаності про РПЗ разом з Громадською організацією «Українська спілка онкохірургів» за підтримки компанії Servier Ukraine запустили та презентували в національному інформаційному агентстві Ukrinform цикл з відеопрограм про РПЗ в межах інформаційного відеопроєкту «ОНКОсвідомість».



«ОНКОсвідомість» — це цикл відеопрограм, у яких провідні фахівці, досвідчені лікарі надають вичерпні відповіді на часті запитання пацієнтів та їх родичів, розвінчують міфи та дають корисні поради:

- відеограма «Скринінг та рання діагностика раку підшлункової залози» дає вичерпні відповіді на те, кому і як часто потрібно робити магнітно-резонансну томографію і комп'ютерну томографію;
- відеограма «Харчування, фізичне навантаження та втома у пацієнтів з раком підшлункової залози» розповідає про важливість повноцінного збалансованого харчування, нюанси у фізичному навантаженні в період лікування пацієнтів, а також під час реабілітації;
- відеограма «Рак підшлункової залози не вирок, а хвороба, яку потрібно лікувати» присвячена важливості правильно спланованого лікування, чому варто не обмежуватися думкою одного фахівця, чи впливає РПЗ на бажання мати дітей у майбутньому і які для цього існують можливості в новітній медицині;
- відеограма «Променева терапія в лікуванні раку підшлункової залози» присвячена методам та принципам променевої терапії, як підготуватися до цієї процедури; спростовує міфи про шкідливий вплив радіації та наголошує на важливості дотримання рекомендацій лікарів до і після проведення променевої терапії. На сьогодні роль променевої терапії при РПЗ досі цілком не вивчена. Цей вид лікування застосовують переважно з метою профілактики регіонарного метастазування РПЗ або для зменшення вираженості больового синдрому на останніх стадіях.

Проект «ОНКОсвідомість» дозволить розширити межі обізнаності, надавши тисячам українців спеціалізовану інформацію про такий агресивний вид захворювання, як РПЗ.

Листопад також є особливим місяцем для чоловіків. У багатьох країнах існує подія, яку називають Мовембер (Movember, від англ. moustache — вуса та november — листопад), або Вусопад.

Це щорічна подія, яка триває увесь листопад, протягом якої чоловіки відрощують вуса з метою підвищення обізнаності людей щодо проблем зі здоров'ям у чоловіків, перш за все таких, як рак передміхурової залози.

Цей вид онкопатології входить у п'ятірку хвороб, які є головними причинами смертності серед чоловіків. Деякі види раку передміхурової залози можуть рости повільно та обмежуватися тільки цією залозою, тому необхідне мінімальне лікування. Проте інші види онкопатології, більш агресивні, можуть швидко розростатися за межі передміхурової залози — у сусідні тканини. Якщо рак цієї залози виявити на ранній стадії, коли він ще не розрісся, то є великі шанси на успішне лікування.

Ціль Вусопаду полягає у «зміні обличчя чоловічого здоров'я». Movember має на меті збільшити кількість виявлень раку на ранній стадії, забезпечити діагностування, ефективне лікування та зменшити кількість смертей, яких можна уникнути.

*З повагою
шеф-редактор Олена Єфіменко*

До уваги читачів на шпальтах поточного номера наведені оглядові статті, результати оригінальних досліджень з актуальних проблем у галузі онкології.

У статті «*Супероксидні радикали ксантиноксидази як прогностичні фактори при метастазах колоректального раку*» висвітлено результати проспективного дослідження із залученням 37 хворих на колоректальний рак, які перенесли резекцію печінки через метастатичне захворювання.

Стаття «*Неоад'ювантна хімотерапія у хворих на резектабельний локорегіонарно поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки*» присвячена ефективності неоад'ювантної хімотерапії та можливості проведення органозберігаючого лікування у хворих з резектабельним локорегіонарно поширеним плоскоклітинним раком ротової порожнини та ротоглотки за результатами лікування 61 хворого.

У статті «*Морфологічні дослідження у визначенні гістогенезу раку легень*» оприлюднено результати макроскопічних, морфометричних, гістологічних, імуногістохімічних та цитологічних досліджень, які дозволили визначити характер росту раку легень, який бере початок з клітин альвеолярного епітелію і поширюється до їх центру. Виявлений напрямок росту підтверджується низкою морфологічних та імуногістохімічних ознак змін клітин і розпадом раку легень у центрі альвеоли, що відповідає загальноновизнаному морфогенезу ракової пухлини.

Стаття «*Лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози*» присвячена вивченню ефективності хіміопроменевого лікування хворих з рецидивними та метастатичними формами раку грудної залози (РГЗ). У статті обґрунтована можливість та ефективність застосування хіміопроменевої терапії у 53 хворих з рецидивними та метастатичними формами РГЗ, яким в анамнезі проведений курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменево на тлі гормонотерапії) через місцево-поширений РГЗ.

Автори статті «*Показання до автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при лімфопроліферативних захворюваннях крові — рекомендації ЕВМТ 2022 р.*» розкривають актуальність використання автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при лімфопроліферативних захворюваннях крові.

Головною метою дослідження, наведеного у статті «*Індоціанін зелений у практиці онкохірурга (огляд літератури)*», є систематизований аналіз показань та обмежень використання індоціаніну в лікуванні онкогінекологічної патології, а також злаякісних новоутворень шлунка та стравоходу. Огляд спрямований на оцінку потенційного впливу індоціаніну на поліпшення діагностичних маніпуляцій та хірургічних втручань при зло-



якісних захворюваннях жіночої статеві системи, а також злаякісних пухлинах шлунка та стравоходу.

Периферичні Т-клітинні лімфоми — це група неходжкінських лімфом, які зазвичай мають несприятливий прогноз. Клінічні прояви захворювання можуть бути дуже варіабельними і почасти можуть імітувати інфекційний або аутоімунний процеси. **У статті** «*Минуле та сьогодні в діагностиці та лікуванні Т-клітинних лімфом: короткий огляд медичної літератури та клінічний випадок*» представлений клінічний випадок Т-клітинної лімфони неспецифікованого типу (NOS) у жінки віком 57 років.

У рубриці «Актуально» на шпальтах поточного номера опубліковані статті, в яких висвітлено:

- новітні результати дослідження сучасних препаратів для лікування онкологічних хворих: «*Талазопаріб у лікуванні раку грудної залози. Аналіз даних з реальної клінічної практики*» — широке запровадження терапії талазопарібом, імовірно, матиме вагомий результат у лікуванні пацієнтів з раком грудної залози, проте наразі потребує підтвердження ефективності у клінічних випробуваннях, а також має отримати схвалення від регуляторних органів; «*Перспективи застосування пембролізумабу у терапії раніше не лікованих хворих на поширену злаякісну мезотеліому плеври*» — у дослідженні IND227 встановлені великі перспективи застосування анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу) у лікуванні хворих на раніше не ліковану поширену злаякісну мезотеліому плеври; «*Сучасна тактика лікування рецидивної/рефрактерної множинної мієломи*» — вивчення ефективності та безпеки іксазомібу у пацієнтів з рецидивною/рефрактерною множинною мієломою в міжнародному багаточетровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1;
- підсумки проведених науково-практичних конференцій: ювілейної XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «*Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань*» та Національної науково-практичної конференції «*Новий етап у персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на виліковування*».

Шановним авторам від імені редакційної колегії висловлюю ширю подяку за співпрацю у формуванні цього номера. Читачів запрошую до активної участі в тематичному наповненні наступних випусків журналу «Клінічна онкологія».

З повагою
головний редактор Ірина КРЯЧОК

Талазопаріб у лікуванні раку грудної залози. Аналіз даних з реальної клінічної практики

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31058

Рак грудної залози (РГЗ) переважає серед онкологічних захворювань та інших причин смертності у жінок в Україні, незмінно випереджаючи іншу онкопатологію. При ранньому виявленні РГЗ зазвичай має сприятливий прогноз. Навпроти, метастатичне захворювання, хоча й піддається лікуванню, залишається практично невиліковним із загальною виживаністю (ЗВ) приблизно 3 роки та 5-річною — лише у 25% [1]. Поліпшена доступність усе більш ефективних системних терапевтичних методів поєднано з раннім виявленням позитивно впливає на показники виживаності, хоча лікування пацієнтів з метастатичним (м)РГЗ все ще зосереджено, в першу чергу, на подовженні виживаності та підтримці якості життя [2]. Але, незважаючи на збільшення кількості жінок, що живуть із мРГЗ, та варіантів їх лікування, про результати в рутинній клінічній практиці відомо замало [3]. Це особливо вірно для лікування поза стратегіями 2-ї або 3-ї лінії та тягаря побічних дій, тактика щодо яких під час клінічних досліджень може відрізнятися. У таких умовах аналіз даних з реальної клінічної практики є життєво важливим для покращання лікування РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози; рецептори до гормонів (естрогену, прогестерону), людського епідермального фактора росту 2-го типу; мутації *gBRCA1*, *gBRCA2*, *sBRCA1*, *sBRCA2*; інгібітори *PARP*; талазопаріб; Талзенна; *EMBRACA*; дані реальної практики.

РГЗ продовжує залишатися провідною за розповсюдженістю онкопатологією: в Україні у 2021 р. на нього приходилося 22% усіх нових випадків [4]. У загальній нозологічній структурі смертності цей вид раку також переважає: у 2021 р. він спричинив 4769 смертей серед жінок, тобто 20% усіх летальних випадків унаслідок злоякісних новоутворень. Фактори ризику розвитку РГЗ включають сімейний анамнез, вік, чинники навколишнього середовища та способу життя, а також гормональні впливи. Ризик розвитку РГЗ приблизно у 2 рази вищий, якщо захворюванням уражений один з родичів 1-го ступеня, і підвищується у 5 разів, якщо родич хворів на РГЗ у молодому віці [5].

При цьому до 10% пацієнтів із РГЗ мають успадковані (гермінальні, зародкові) мутації ДНК, що часто призводять до втрати функції генів, пов'язаних із відновленням ДНК та активацією контрольних точок клітинного циклу. Решта ~90% випадків спричинені набутими (соматичними) генетичними та епігенетичними змінами [6].

Загалом, вибір лікування РГЗ базується на клінічних характеристиках, історії хвороби та перевагах для пацієнта [3]. На обрання варіантів також впливає статус рецепторів до гормонів (естрогену, прогестерону) та людського епідермального фактора росту 2-го типу (human epidermal growth factor 2 — HER2) пухлини.

Також слід взяти до уваги, що гермінальні мутації з втратою функції у 2 важливих генах сприйнятливості до РГЗ, які мають вирішальне значення для відповіді на пошкодження ДНК, — *gBRCA1* і *gBRCA2*, виявляють принаймні у 5% пацієнтів з РГЗ і приблизно у 30% пацієнтів з позитивною сімейною історією РГЗ або яєчників [5, 7]. У носіїв мутацій *gBRCA1* або *gBRCA2* ризик розвитку РГЗ до досягнення віку 80 років досягає 70% порівняно з 10% ризиком для жінок у загальній популяції [8, 9]. Аномалії типу *gBRCA* особливо поширені в певних популяціях, наприклад, серед євреїв-ашкеназів. У той же час мутація *BRCA1/2* виявляється лише як соматична у 10% пацієнтів із мРГЗ та місцево-поширеним (мп)РГЗ. Соматичні мутації *BRCA* (*sBRCA*) розпізнаються ще досить рідко і вважаються недостатньо використаною можливістю для додаткової цільової терапії. Деякі дослідження, включаючи описане нижче *VITAL*, поступово заповнюють цей пробіл.

Мутації *BRCA* і стан гормональних рецепторів взаємопов'язані. Так, аномалії типу *gBRCA* мають до 23% пацієнтів із потрібно негативним (ПН) РГЗ і приблизно 5% — із HR+. При цьому особи з аномалією *gBRCA1* мають більшу ймовірність розвитку потрібного негативного РГЗ, тоді як з *gBRCA2* — гормонопозитивного (HR+) РГЗ [5].

Для клітин із патогенними мутаціями в генах *BRCA 1/2* характерним є дефіцит механізму відновлення дволанцюгового

розриву ДНК (шляхом гомологічної рекомбінації), внаслідок чого настає значна залежність від шляху відновлення одноланцюгового розриву, який регулюється ферментом полі(аденозиндифосфат-рибоза)полімеразою (Polyadenosine 5'-diphosphoribose — PARP). Тому інгібування PARP у клітинах з мутацією *BRCA1/2* спричиняє їх загибель внаслідок накопичення незворотних пошкоджень ДНК [10].

Наявність мутацій *gBRCA 1/2* пов'язана з більш молодим віком при встановленні діагнозу, агресивним перебігом захворювання та вищим ризиком його рецидиву [11]. Донедавна основою лікування пацієнтів із ПНРГЗ та мутацією *gBRCA* була хіміотерапія, тоді як при HR+ пухлинах із мутацією *gBRCA* — гормональна терапія [12]. Однак, незважаючи на агресивне лікування, у багатьох пацієнтів виявляють рецидив або віддалені метастази уже при початковому діагнозі. Отже, доступність ефективних пероральних лікарських засобів, направлених на інгібування PARP, є надзвичайно важливою з огляду на незадоволену потребу у варіантах терапії при наявності мутацій *gBRCA 1/2* [5].

Так, тест на *gBRCA*, який має встановлену прогностичну роль в оцінці ризику РГЗ, може бути використаний для планування терапії. Зокрема, рекомендації Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) щодо мРГЗ передбачають врахування статусу *gBRCA1/2* у пацієнтів із HER2-негативним захворюванням [13]. Також тестування для планування терапії підтримано в оновлених рекомендаціях щодо РГЗ Національної загальної онкологічної мережі, США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) [14].

Пропоновані стратегії щодо виявлення мутацій *gBRCA* та терапії інгібіторами PARP у пацієнтів з HER2-негативним РГЗ наведено в [рис. 1](#).

ІНГІБИТОРИ PARP

У 2018–2019 рр. в США (в Україні у 2020 та 2021 рр. відповідно) зареєстровано 2 інгібітори PARP для лікування дорослих пацієнтів із патогенною або умовно патогенною мутацією *gBRCA* при HER2-негативному РГЗ — олапариб і талазопаріб. Відмінності між цими препаратами включають активність захоплення PARP і деякі особливості профілів безпеки.

Зокрема, талазопаріб (препарат Талзенна, що представляє компанія «Пфайзер») — це інгібітор PARP, схвалений для лікування дорослих з HER2-негативним мРГЗ або мРГЗ за наявності патогенної або умовно-патогенної мутації *gBRCA* ([табл. 1](#)). Доклінічні дослідження свідчать, що талазопаріб є дуже потужним інгібітором PARP із сильним каталітичним інгібуванням та активністю захоплення PARP приблизно в 100 разів вищою, ніж у інших інгібіторів PARP [15]. Для відбору пацієнтів, яким буде призначено лікування РГЗ препаратом

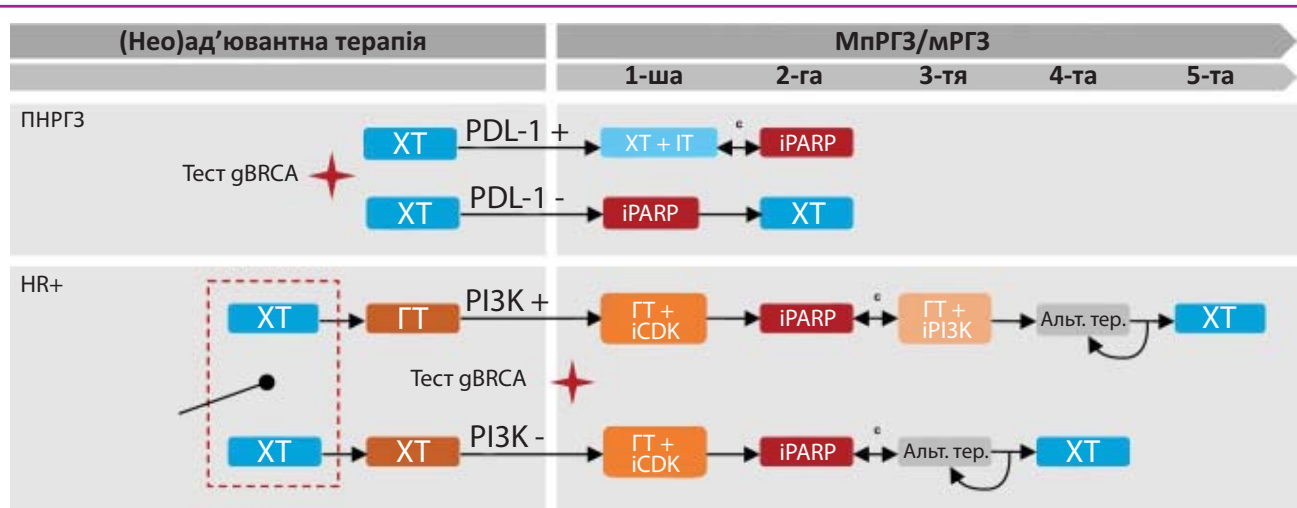


Рис. 1. Можливі стратегії лікування РГЗ з мутацією *gBRCA* при HER2-негативному РГЗ (пропозиція Cortesi L. та співавтор на основі схвалених у Європі та США рекомендацій щодо лікування та показань до медичного застосування препаратів) [5]. Червоною зіркою позначений можливий момент тестування на мутації *gBRCA*; ХТ — хіміотерапія; ГТ — гормональна терапія; ІТ — імунна терапія; PDL-1 — ліганд білка програмованої клітинної загибелі; iPI3K — інгібітор фосфоінозитол-3-кінази (наприклад аллелісіб); CDK — інгібітори циклін-залежних кіназ (палбоцикліб, рибоцикліб); подвійно спрямовані стрілки — порядок призначення може бути різним; Альт. тер. — терапія, альтернативна iPARP та ХТ (наприклад еверолімус + ЕТ). Зворотна стрілка означає, що пацієнт може отримати більше однієї лінії альт. тер. [5]

Таблиця 1. Властивості та особливості талазопарібу

Назви діючої речовини та препарату	Талазопаріб тозилат, Талзена (Talzenna)
Фармакотерапевтична група	Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X60
Механізм дії	Інгібітори PARP1 і PARP2, які відіграють роль у відновленні ДНК
Фармакодинаміка	Селективна протипухлинна активність щодо клітин з дефіцитом BRCA1 або BRCA2
Фармакокінетика	Лінійна; концентрація в плазмі крові максимальна через 1–2 год; досягає рівноважного стану протягом 2–3 тиж
Найчастіша побічна реакція	Анемія

талазопаріб, необхідно проводити виявлення патогенної або умовно-патогенної мутації *gBRCA* у лабораторії з відповідним досвідом та використанням валідованого методу.

Рекомендована доза препарату талазопаріб становить 1 мг перорально 1 раз на добу разом із їжею або окремо. Для зниження дози доступні капсули по 0,25 мг. Терапію слід продовжувати до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Талазопаріб є потужним інгібітором PARP (зокрема PARP-1 і -2). *In vitro* спорідненість зв'язування талазопаріб з ізоформами PARP-1 і -2 була подібною (1,2 і 0,9 нмоль/л). Крім того, концентрація, при якій відбувалося 50% неінгібування PARP-1, була більш ніж у 3 рази нижчою для талазопаріб порівняно з інгібіторами PARP олапарибом, рукапарибом і веліпарибом (0,57 проти 1,94, 1,98 і 4,73 нмоль/л відповідно). У концентрації 10 мкмоль/л талазопаріб не стимулював і не інгібував жодних інших досліджуваних рецепторів, іонних каналів або ферментів [16].

Талазопаріб чинив селективну протипухлинну дію *in vitro*, спрямовану на пухлинні клітини з мутаціями *BRCA1*, *BRCA2* із ефективністю, що у 20–200 разів вища порівняно із олапарибом, рукапарибом і веліпарибом [17].

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАЛАЗОПАРІБУ

У дослідженні I фази монотерапія талазопарібом (1 мг 1 р/добу) сприяла частоті об'єктивної відповіді у 50% та клінічної користі (відсоток пацієнтів, які досягли повної, часткової відповіді або принаймні стабілізації захворювання) на рівні

86% через 24 тиж у 18 пацієнтів із мутацією *BRCA1/2* (*gBRCA*), пов'язаною з прогресуючою формою РГЗ. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з талазопарібом, були анемія, тромбоцитопенія й легка та помірна втома [18].

У дослідженні II фази ABRAZO (*ClinicalTrials.gov*, NCT02034916) талазопаріб також виявив протипухлинну активність у 2 когортах пацієнтів із метастатичним РГЗ та мутацією *gBRCA*: частота об'єктивної відповіді становила 21% у пацієнтів, у яких раніше зафіксовано відповідь на хіміотерапію препаратами платини, і 37% у пацієнтів, які раніше отримували 3 або більше ліній хіміотерапії поширеного РГЗ, окрім препаратів платини [19].

За результатами дослідження III фази EMBRACA (NCT01945775) встановлено, що лікування талазопарібом порівняно з протокольною неспецифічною монохіміотерапією на основі платини за вибором лікаря (тобто капецитабін, ерибулін, гемцитабін або вінорельбін) забезпечує статистично значуще збільшення виживаності без прогресування (ВБП) на тлі застосування талазопаріб (медіана ВБП становила 8,6 проти 5,6 міс у групах талазопаріб та контролю відповідно; відношення ризиків (ВР) 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–0,71; $p < 0,001$) і значно вищу частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) (62,6% проти 27,2%; ВР 5,0; 95% ДІ 2,9–8,8; $p < 0,001$). Медіана тривалості відповіді на терапію у групі талазопаріб становила 6,9 міс, тоді як у групі монохіміотерапії цей показник зафіксовано на рівні 3,9 міс.

Останнім часом кілька дослідників повідомили про характеристики пацієнтів, схеми лікування та його результати у пацієнтів із поширеним РГЗ, які приймали талазопаріб, у реальних умовах у Франції [20, 21], Туреччині [22] та США [23, 24].

ДОСЛІДЖЕННЯ VITAL

1-м із досліджень за реальними даними стало ViTAL — амбіспективне (ретроспективний аналіз проспективної бази даних) багатоцентрове поздовжнє дослідження, метою якого є вивчення ефективності та безпеки талазопаріб в реальних умовах серед пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним HER2-РГЗ із *sBRCA* або *gBRCA*. Це дослідження охоплює 2 когорти:

1) пацієнти, включені до французької програми раннього доступу з листопада 2018 р. до вересня 2019 р. [20];

2) пацієнти, які отримували лікування відповідно до короткої характеристики продукту (Summary of Product Characteristics) після початку маркетингу препарату з грудня 2019 до жовтня 2021 р. [21].

Первинною кінцевою точкою була медіана часу до невдачі лікування (ЧНЛ) талазопарібом, визначеного як «час між да-тою першої та останньої дози або смерті».

Вторинними кінцевими точками були:

- безпека талазопарібу;
- ЧНЛ наступною терапією;
- ЗВ;
- тривалість контролю метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) та час до їх місцевого лікування для пацієнтів із метастазами у ЦНС при включенні;
- задоволення пацієнтів лікуванням талазопарібом, оцінене за допомогою Анкети задоволеності терапією раку (Cancer therapy satisfaction questionnaire) на 3-му та 6-му міс.

Зроблено висновок, що значення первинної кінцевої точки у дослідженні ViTAL узгоджується з результатами дослідження EMBRACA (табл. 2). Так, медіана ЧНЛ для талазопарібу становила 8,6 міс у пацієнтів 1-ї та 9,1 міс — 2-ї когорти (рис. 2). Після припинення лікування 83% пацієнтів 1-ї когорти отримували наступне лікування з ЧНЛ 2,4 міс (95% ДІ 1,7–3,3). У 2-й когорті ці показники становили 69% та 3,9 міс (95% ДІ 2,1–4,7) відповідно. Найпоширенішими наступними методами лікування були неплатинова (63%; 67%) і платинова терапія (23%; 6%) у 1-ї та 2-ї когортах відповідно.

Результати ViTAL в обох когортах відповідають таким, виявленим у дослідженні EMBRACA. Зокрема, у обох когортах:

- чим раніше розпочато лікування талазопарібом, тим вищою встановлено його активність;
- пацієнти із BRCA2 отримали більше користі, ніж із BRCA1;
- у частини пацієнтів із ПНПГЗ відповідь зберігалася протягом тривалого часу.

Так, у 1-й когорті 35% пацієнтів продовжували застосовувати талазопаріб через 12 міс після початку лікування. Також суттєво, що у 5 пацієнтів з мутацією *sBRCA* медіана ЧНЛ становила 9,1 міс [20].

Що стосується безпеки, 69 із 86 пацієнтів 1-ї когорти (80%) зазнали остаточного припинення лікування талазопарібом

через прогресування захворювання (87%), токсичність (7%), смерть, пов'язану з раком (3%), або з інших причин (1,5%). Принаймні одне побічне явище (ПЯ) зареєстроване у 71% пацієнтів. Гематологічні ПЯ (будь-якого ступеня тяжкості) виявляли у 44% пацієнтів (анемія — у 26%, тромбоцитопенію — у 10%, нейтропенію — у 8%). Найпоширенішими негематологічними ПЯ були алопеція (6%) і астения (5%). Пов'язані серйозні гематологічні ПЯ виникли у 8% пацієнтів, зокрема анемія — у 7%. Супутні серйозні негематологічні побічні ефекти (блювання, пієлонефрит) зафіксовані у 2% пацієнтів. Побічні ефекти, пов'язані з тимчасовим припиненням, модифікацією дози та остаточним припиненням прийому препарату, виникли у 38, 21 та 7% пацієнтів відповідно [20].

У 2-й когорті по меншій мірі 1 ПЯ зафіксоване у 74% пацієнтів: 41% — анемія, 19% — нейтропенія, 15% — тромбоцитопенія, 25% — астения, 19% — нудота, 11% — діарея, по 10% — головний біль та втома. Серйозні ПЯ, пов'язані з лікуванням, встановлені у 9% пацієнтів, зокрема анемія у 3% та тромбоцитопенія — у 4%. Модифікацію дози, тимчасове або постійне переривання лікування внаслідок непереносимості талазопарібу застосували у 33, 38 та 6% відповідно [21].

ТУРЕЦЬКЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

10,6% пацієнтів досягли повної відповіді на терапію під час дослідження за реальними даними в Туреччині [22]. Важливо, що серед його учасників більше половини отримували лікування талазопарібом в якості терапії 4-ї та наступних ліній. Медіана реальної ВБП (рВБП) у всіх учасників була нижчою, ніж у дослідженнях EMBRACA та ViTAL, і становила 6,5 міс. Між тим серед тих, хто отримував талазопаріб в якості 1–3-ї ліній терапії, медіана рВБП була порівнянною із такою у EMBRACA та ViTAL — 9,9 міс. Частота об'єктивної відповіді (objective response rate — ORR) становила 31,9%, а контролю захворювання — 61,7%. Більше користі в цьому дослідженні, на відміну від ViTAL, отримали пацієнти з BRCA1 (ВБП 12,6 міс), ніж із BRCA2 (5,1 міс).

Таблиця 2. Основні параметри досліджень талазопарібом: III фази EMBRACA та IV фази за реальними даними (ViTAL (Франція), а також проведених у Туреччині та США) [20–25]

Ознака	EMBRACA	ViTAL, когорта 1	ViTAL, когорта 2	Турція, ранній доступ	США
Кількість учасників, що отримували талазопаріб	287	86	80	47	84
Медіана віку (років)	45	51	51	42	61
ПН	45%	47%	35%	36%	64%
Гормонопозитивний	55%	53%	65%	64%	36%
BRCA-1	46%	48%	64%	38%	64%
BRCA-2	54%	52%	32%	45%	36%
gBRCA	100%	94%	—	—	100%
ECOG PS 0 або 1	97,6	94%	85%	—	70%
Медіана ЧНЛ або рВБП (міс)	8,6 (рВБП)	8,6 (ЧНЛ)	9,1 (ЧНЛ)	6,5 (рВБП, усі учасники); 9,9 (рВБП, 1–3-тя лінії)	8,5 (ЧНЛ), 8,7 (рВБП)
Раніше отримали 1–3-тю, тільки 1-шу або ≥ 2 ліній хіміотерапії	37% (1-шу) 61% (1–3-тю)	33% (1-шу) 52% (≥ 2)	36% (1-шу) 26% (≥ 2)	49% (1–3-тю); 51% (≥ 4)	89% (1–3-тю)
Не отримували хіміотерапії	39%	15%	38%	0	0

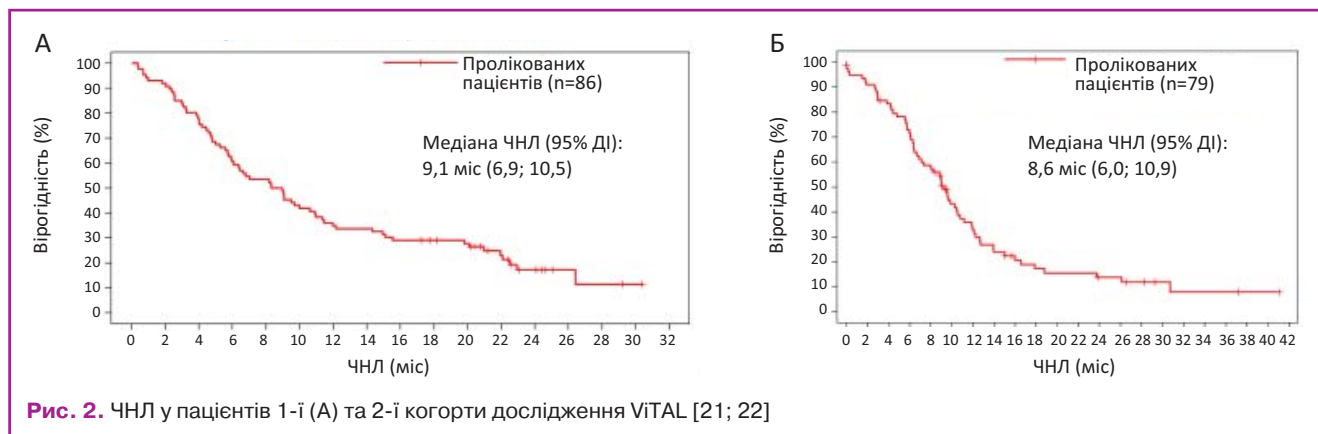
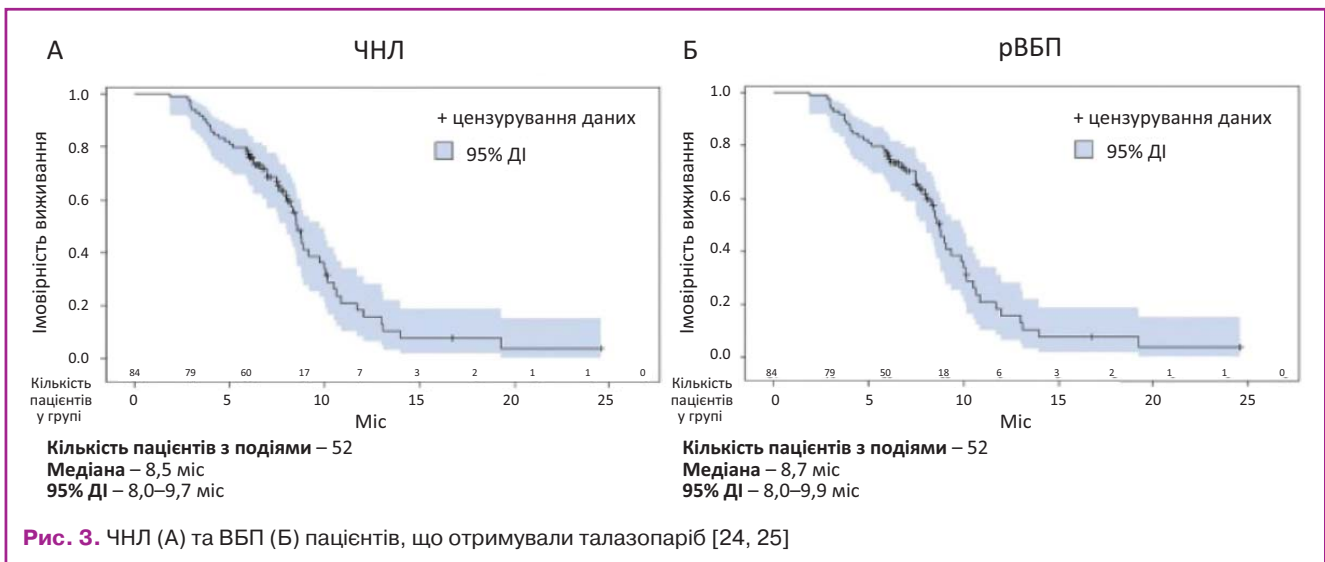


Рис. 2. ЧНЛ у пацієнтів 1-ї (А) та 2-ї когорти дослідження ViTAL [21; 22]



Принаймні 1 ПЯ виявлено у 61,7% пацієнтів, а токсичність 3–4-го ступеня — у 14 (29,8%). Найбільш поширеним ПЯ була гематологічна цитотоксичність.

ДАНИ З США

У дослідженні за реальними даними з США пацієнти були старшими за віком (середній вік на початку лікування талазопарібом становив 62 проти 45 років у EMBRACA), мали гірший статус (2 та більше бали за ECOG на початку лікування талазопарібом мали 29,8% учасників проти 2,1% у EMBRACA) [23, 25]. Також більша частка учасників отримувала талазопаріб у пізніших ліній терапії (45,2% пацієнтів в американському дослідженні — у межах 3-ї або 4-ї ліній, тоді як у EMBRACA таких було 3,8%).

Незважаючи на ці відмінності, медіана ВБП і ЧОВ, що зафіксовані для цієї реальної когорти в США, узгоджувалися з даними для пацієнтів у групі талазопарібом дослідження EMBRACA. Медіана ВБП талазопарібом серед реальних пацієнтів у США становила 8,5 міс, а ЧОВ — 63,1%; у пацієнтів EMBRACA медіана ВБП для талазопарібом становила 8,6 міс, а ЧОВ — 62,6% (рис. 3). Медіана ЗВ 11,6 міс від початку прийому талазопарібом, що зафіксована в цьому реальному дослідженні, була нижчою, ніж медіана ЗВ 19,3 міс, що встановлена в дослідженні EMBRACA. Однак і пацієнти в дослідженні за реальними даними були старшого віку та з гіршим функціональним статусом.

Помітні відмінності між цим реальним дослідженням і EMBRACA встановлені також щодо частоти переливання компонентів крові під час лікування талазопарібом, зниження дози талазопарібом або припинення його прийому. Серед пацієнтів, які приймали талазопарібом у дослідженні EMBRACA, 39,2% отримали щонайменше 1 переливання еритроцитів і 3,5% — тромбоцитів; показники в американському дослідженні становили 8,3 і 0,0% відповідно. Зниження дози талазопарібом через побічні ефекти в дослідженні EMBRACA зафіксоване у 53,1 і 62,6% пацієнтів відповідно. У дослідженні, за даними реальної практики з США, 14,3% пацієнтів знизили дозу талазопарібом з будь-якої причини, а 6,0% тимчасово припинили прийом препарату з будь-якої причини. Ці відмінності могли бути результатом вимог протоколу щодо підтримувальної терапії та модифікації дозування відповідно до рівня гемоглобіну в дослідженні EMBRACA, що можуть не відповідати рутинній клінічній практиці в реальних умовах.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ

Терапія інгібіторами PARP є бажаним доповненням до арсеналу лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним HER2-негативним РГЗ з мутацією *gBRCA*. Пероральний прийом талазопарібом, враховуючи його профіль безпеки та пов'язані показники якості життя, забезпечує ліпші результати порівняно з хіміотерапією і потенційно може покращити прихильність пацієнтів.

Найбільш поширені побічні ефекти, які виявлено під час лікування інгібіторами PARP, загалом піддаються лікуванню, але пацієнти повинні перебувати під регулярним наглядом [5].

Майбутні напрямки застосування терапії інгібіторами PARP пов'язані із раннім виявленням соматичних мутацій *BRCA* та інших, які призводять до дефіциту гомологічного репараційного відновлення в первинних пухлинах і метастазах. Терапія інгібіторами PARP зараз досліджується у пацієнтів з мутаціями гена гомологічної репарації, відмінними від *gBRCA*, у неoad'ювантних і ад'ювантних умовах [5]. Проте застосування терапії інгібіторами PARP на ранніх стадіях РГЗ та у пацієнтів без мутацій *gBRCA* потребує підтвердження ефективності у клінічних випробуваннях і ще має отримати ухвалення від регуляторних органів. Посилене виявлення генетичних аномалій на ранніх стадіях захворювання вимагатиме ширшого доступу до тестування, а також перевірки прогностичних моделей. Крім того, враховуючи, що інгібітори імунних контрольних точок, які спрямовані на ліганд програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) і його рецептор, зараз досліджуються в комбінації з інгібіторами PARP у пацієнтів з РГЗ, може бути доцільним додаткове визначення рівнів PD-L1 у пацієнтів. Отже, широке запровадження терапії талазопарібом, імовірно, матиме значні позитивні наслідки для лікування пацієнтів з РГЗ.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Talazoparib in the treatment of breast cancer. Analysis of the real-world evidence

Abstract. Breast cancer (BC) dominates the oncological morbidity and mortality of women in Ukraine, always ahead of other oncology. With early detection, BC usually has a favorable prognosis. In contrast, metastatic disease, although amenable to treatment, remains virtually incurable with an overall survival (OS) of approximately 3 years and a 5-year survival rate of only 25% [1]. The improved availability of increasingly effective systemic therapeutic methods combined with early detection has a positive effect on survival rates, although the treatment of patients with metastatic (m) HSCs is still primarily focused on prolonging survival and maintaining quality of life [2]. But, despite the increase in the number of women living with mBC and their treatment options, little is known about the results in routine clinical practice [3]. This is especially true for treatments outside of second- or third-line strategies and the burden of side effects, for which strategies may vary across clinical trials. In such conditions, the analysis of data from real clinical practice is vital to improve the treatment of the disease.

Key words: breast cancer (BC); hormone receptors (estrogen, progesterone), human epidermal growth factor type 2; *gBRCA1*, *gBRCA2*, *sBRCA1*, *sBRCA2* mutations; PARP inhibitors; talazoparib; Talzenna; EMBRACA; real-world data.

Дар'я Полякова

І.Л. Неміш

Перспективи застосування пембролізумабу в терапії раніше не лікованих хворих на поширену злоякісну мезотеліому плеври

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31098

Злоякісна мезотеліома плеври (ЗМП) — це рідкісна пухлина, розвиток якої пов'язаний з негативним впливом азбесту на організм людини. Останніми роками спостерігається тенденція до зниження захворюваності на ЗМП серед населення високорозвинених країн, що, імовірно, пов'язано з реалізацією національної політики щодо повної заборони азбесту в цих державах. Проте у країнах із середнім та низьким рівнем розвитку продовжує зберігатися тенденція до збільшення кількості випадків захворювань на ЗМП. У більшості хворих на ЗМП захворювання діагностують на пізніх неоперабельних стадіях. Згідно зі спільними настановами Європейського респіраторного товариства (The European Respiratory Society — ERS)/Європейського товариства торакальних хірургів (European Society of Thoracic Surgeons — ESTS)/Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (European Association for Cardio-Thoracic Surgery — EACTS)/Європейського товариства променевої терапії та онкології (European Society for Radiotherapy and Oncology — ESTRO) з ведення пацієнтів із ЗМП, рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. та вітчизняною настановою «Мезотеліома плеври» від 2022 р. варіантом терапії 1-ї лінії для пацієнтів з неоперабельною ЗМП є призначення хіміотерапії (пеметрекседо та цисплатину/карбоплатину) поєднано чи без бевацізумабу. При неефективності 1-ї лінії хіміотерапії в якості терапії 2-ї лінії може розглядатися застосування інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу)). У настановах Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) 2021 р. зазначено, що у пацієнтів, які раніше не отримували імунотерапію, застосування пембролізумабу в 2-й лінії терапії має схожі результати з призначенням хіміотерапії в монорежимі (рівень рекомендацій II, C). Крім того, остаточні результати відкритого міжнародного рандомізованого дослідження IND227 3-ї фази застосування пембролізумабу поєднано зі стандартною хіміотерапією препаратами платини та пеметрекседом у пацієнтів із поширеною раніше не лікованою ЗМП у 1-й лінії терапії призвело до значущого покращення показників загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП) та частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) незалежно від рівня експресії ліганду запрограмованої смерті 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1), що відкриває нові перспективи в лікуванні попередньо не лікованих хворих на ЗМП.

Ключові слова: пембролізумаб; хіміотерапія; імунотерапія; перша лінія терапії; мезотеліома плеври.

152

ВСТУП

ЗМП — це рідкісна пухлина, виникнення якої пов'язано з негативним впливом азбесту на організм людини. Починаючи з 1960-х років, ця хвороба широко відома серед популяцій, які знали впливу азбесту, що відображалось зростанням кількості випадків розвитку захворювання серед чоловіків із середнім віком близько 70 років у країнах з високим рівнем доходу. Згодом понад 60 країн заборонили імпорту і використання азбесту, проте у державах із середнім і низьким рівнем доходу виробництво та експорт азбесту продовжується. Сьогодні існує чіткий зв'язок між експозицією азбесту та ризиком розвитку ЗМП, який зростає з моменту 1-го опромінення [1]. Медіана ЗВ пацієнтів із ЗМП становить близько 1-го року після встановлення діагнозу, рівень 5-річної ЗВ становить близько 10% [2]. Згідно з останніми даними Глобальної статистики раку (Global Cancer Statistics — GLOBOCAN), смертність від мезотеліоми станом на 2020 р. становила 0,3% від усіх летальних випадків, пов'язаних із розвитком онкопатології [3]. Значне зниження тенденції до захворюваності на мезотеліому відмічають серед високорозвинених країн, що, імовірно, пов'язано з реалізацією національної політики щодо повної заборони азбесту в деяких країнах. Проте у країнах із середнім та низьким рівнем доходу продовжує спостерігатися тенденція до зростання кількості випадків розвитку захворювання. Підвищення захворюваності на мезотеліому серед жінок, імовірно, пов'язано зі збільшенням впливу азбесту із навколишнього середовища, тривалістю його післяекспозиційного періоду, що визначає пізній дебют захворювання [4]. У даних Національного канцер-реєстру України зазначені статистичні дані про захворюваність на мезотеліому (окрім мезотеліоми плеври) та окремо на злоякісні новоутворення плеври, на які припадає 120 випадків станом на 2021 р. [5].

ЕТИОЛОГІЯ ЗМП

У більшості випадків розвитку мезотеліоми пов'язаний із впливом азбесту, проте припускають також, що іонізуюче випромінювання може зумовити її розвиток, наприклад, наприклад, які раніше отримували магнітне випромінювання при лімфомі Ходжкіна. В окремих даних встановлено, що генетичні фактори також можуть відігравати роль у розвитку ЗМП, зокрема у пацієнтів з рідкісною мутацією зародкової лінії в гені *BRCA1*-асоційованого білка-1 (*BAP1*). *BAP1* є одним із генів, який найчастіше трапляється у пацієнтів із мезотеліомою, проте такі гени, як *NF2*, *TP53* і *SETD2*, також можуть бути причиною розвитку захворювання [6]. Куріння не належить до факторів ризику розвитку мезотеліоми, однак пацієнти, які палять та зазнали впливу азбесту, мають підвищений ризик розвитку раку легень [7].

КОНТРОЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗМП

Згідно з настановами NCCN 2023 р. пацієнтам із ЗМП рекомендовано проходити лікування за участю мультидисциплінарної команди. Варіантами терапії пацієнтів із ЗМП є хірургічне втручання, променева терапія (ПТ) та/або системна терапія. Проте у багатьох пацієнтів захворювання виявляють на запущеній стадії, при якій оперативне лікування не показане [7]. Тому перед початком мультиmodalного лікування, яке включає хіміотерапію, оперативне втручання та ПТ, лікарі-радіологи, хірурги, онкологи, спеціалісти з діагностичної візуалізації та пульмонологи повинні ретельно оцінити загальний стан пацієнта за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки та черевної порожнини з контрастом, щоб визначити стадію захворювання та можливість застосування цього виду лікування у хворих. Пацієнтам з операбельним захворюванням (хворі на ЗМП з клінічними стадіями I–IIA та епітеліоїдним підтипом ЗМП) можна провести додаткові обстеження для виключення наявності метастазів, а саме позитронно-емісійну томографію (ПЕТ)/КТ, медіастиноскопію

або трансбронхіальну пункцію під контролем ендобронхіальною ультразуку/ендосонографічну ультразукову тонкоігольову біопсію лімфатичних вузлів середостіння, магнітно-резонансну томографію (МРТ) з контрастом для оцінки можливого ураження грудної стінки, хребта, діафрагми або судин та при підозрі на ураження очеревини — відеоасистентне торакоскопічне хірургічне або лапароскопічне втручання. Крім того, перед початком оперативного втручання пацієнтам з епітеліоїдним підтипом ЗМП та клінічною стадією I—IIA захворювання проводять функціональні легеневі тести, зокрема для визначення дифузійної здатності легень, вентиляційно-перфузійне сканування легень (якщо об'єм форсованого видиху за 1-шу с (ОФВ₁) <80%) та серцеві стрес-тести. Пацієнтам, які є кандидатами на операцію, може бути розглянуто проведення хіміотерапії у передопераційний або післяопераційний період з подальшим призначенням післяопераційної ПТ. Проведення тільки системної терапії рекомендовано хворим із функціональним статусом пацієнта згідно з критеріями Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) PS (performance status) 0–2 та неоперабельною ЗМП. Тактика спостереження може бути розглянута у пацієнтів із PS 0–2, яким неможливо провести хірургічне втручання та в яких відсутні симптоми захворювання. Проте при прогресуванні хвороби можна розглянути використання системної терапії. Пацієнтам із PS 3–4 рекомендовано проводити підтримуючу терапію. При плевральному випоті рекомендовано виконувати торакоскопічний плевродез тальком чи встановити дренажний катетер, чи розглянути проведення терапевтичного/паліативного торакоцентезу видалення плевральної рідини для зменшення вираженості задишки перед початком лікуванням або у пацієнтів, які не є кандидатами на більш агресивне лікування.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕОПЕРАБЕЛЬНОЮ ЗМП

Проведення тільки системної терапії рекомендовано пацієнтам із ЗМП та PS від 0 до 2, зокрема при неоперабельному захворюванні чи відмові від операції, при III–IV клінічних стадіях ЗМП незалежно від результатів гістології та при саркоматоїдному або 2-фазному підтипах ЗМП незалежно від клінічної стадії. Згідно зі спільними настановами ERS/ESTS/EACTS/ESTRO з ведення пацієнтів із ЗМП, рекомендаціями NCCN 2023 р. та вітчизняною настановою «Мезотеліома плеври» від 2022 р. варіантом терапії 1-ї лінії для пацієнтів з неоперабельною ЗМП є призначення хіміотерапії (пеметрекседу та цисплатину/карбоплатину) поєднано чи без бевацизумабу. При неефективності 1-ї лінії хіміотерапії в якості терапії 2-ї лінії можна розглядати застосування інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу)) [7, 8, 9]. У настановах ESMO 2021 р. зазначено, що у пацієнтів, які раніше не отримували імунотерапію, застосування пембролізумабу у 2-й лінії терапії має схожі результати із призначенням хіміотерапії в монорежимі (*рівень рекомендації II, C*) [10]. Крім того, у настановах NCCN 2023 р. наведено дані й про можливість застосування схеми комбінації ніволумабу* (анти-PD-1 препарату) та іпіліумабу* у 1-й лінії терапії, перевагу якій варто надавати при 2-фазному (змішаному) чи саркоматоїдному підтипах ЗМП, що свідчать про перспективи застосування анти-PD-1 препаратів у 1-й лінії терапії неоперабельних пацієнтів із прогресуючою ЗМП, які раніше не отримували імунопрепаратів [7].

Останніми роками продовжує активно вивчатися ефективність та безпека низки препаратів імунної терапії при ЗМП, а саме анти-PD-1 препаратів (наприклад пембролізумабу) [7]. Ефективність пембролізумабу в дозі 200 мг кожні 3 тиж порівняно з монотерапією хіміопрепаратами (гемцитабіном або вінорельбіном) у пацієнтів із рецидивом ЗМП після прогресування на попередній лінії хіміотерапії на основі платини вивчалася у відкритому рандомізованому клінічному випробуванні III фази PROMISE-meso. Дослідженням охоплено пацієнтів з PS 0–1 без оцінки рівня експресії ліганду запрограмованої смерті 1 (programmed cell death ligand-1,

PD-L1). На момент завершення дослідження середній період спостереження становив 11,8 міс. Не виявлено різниці між двома групами порівняння щодо значень ВБП, оціненого сліпим незалежним центральним оглядом (Blinded Independent Central Review — BICR), та ЗВ, навіть при врахуванні частоти кросоверу (63% хворих отримували пембролізумабу після прогресування). **Проте зафіксовано різницю щодо ЧОВ, яка у групі пембролізумабу становила 22% (95% довірчий інтервал (ДІ) 13–33%) порівняно з групою хіміотерапії, в якій цей показник становив 6% (95% ДІ 2–14%, $p=0,004$)** [11]. Результати лікування пембролізумабом при ЗМП у реальних умовах з врахуванням таких характеристик пацієнта, як вік, стать, гістологічний підтип і даних про попередню терапію, представлені в дослідженні Y. Metaxas та співавторів (2018). Встановлено, що в загальній популяції обстежених осіб ЧОВ становила 18%, медіана ВБП — 3,1 міс, а медіана ЗВ — 7,2 міс. У пацієнтів зі PS 0 або 1 та тільки однією лінією попереднього лікування ЧОВ становила 37%, медіана ВБП — 3,7 міс, а медіана ЗВ — 10,2 міс, що свідчить про те, що ранній початок лікування пембролізумабом та нижчі значення PS асоціювалися з ліпшими результатами лікування пембролізумабом. У результаті дослідження автори зробили висновок про те, що анти-PD-1 терапія пембролізумабом може використовуватися у 2-й лінії лікування у пацієнтів із ЗМП [12]. У нерандомізованому багатокогортному дослідженні фази Ib KEYNOTE-028 представлені дані щодо застосування пембролізумабу у пацієнтів із прогресуючою ЗМП PD-L1-позитивною. Хворі отримували пембролізумабу у дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тиж протягом 2 років або до моменту початку прогресування хвороби чи появи ознак вираженої токсичності лікарських засобів або смерті пацієнтів, чи за рішенням лікаря. На момент середньої тривалості спостереження 18,7 міс медіана ВБП становила 5,8 міс (95% ДІ 3,4–8,2 міс), медіана ЗВ — 18,0 міс (95% ДІ 9,4 — не досягнуто). У 16 (64%) пацієнтів виявили розвиток побічних ефектів (ПЕ), пов'язаних з прийомом препарату, а у 5 (20%) — ПЕ 3–4 ступенів. Тобто **монотерапія пембролізумабом мала значну клінічну користь у пацієнтів із PD-L1-позитивною ЗМП** [13]. У дослідженні I фази P. S. Adusumilli та співавторів (2021) вперше наведені дані про те, що внутрішньоплевральне введення CAR T-клітин з наступним призначенням анти-PD-1 препаратів було безпечним і добре переносилося у пацієнтів із ЗМП. Медіана ЗВ після інфузії CAR T-клітин становила 23,9 міс, а показник 1-річної ЗВ становив 83%. Тобто автори зробили висновок про те, що введення CAR T-клітин з наступною блокадою PD-1 має потенціал для тривалого лікування солідних пухлин [14].

Остаточні результати 3-ї фази відкритого міжнародного рандомізованого дослідження IND227 з порівняння ефективності та безпеки застосування платини, пеметрекседу та пембролізумабу порівняно з призначенням платини та пеметрекседу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з прогресуючою неоперабельною ЗМП, представили Q. Chu та співавтори у 2023 р. У клінічному випробуванні взяли участь пацієнти віком від 18 років і старше з попередньо не лікованою прогресуючою неоперабельною ЗМП та ECOS 0–1. Результати лікування, за даними оцінки вимірюваних розмірів пухлини та відповіді на лікування за даними КТ, оцінювали за модифікованими до застосування при мезотеліомі критеріями оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — RECIST 1.1). Пацієнти були виключені з дослідження за умови наявності нелікованих метастазів у центральну нервову систему (ЦНС), пневмоніту, прийому глюкокортикоїдів у дозі вище, ніж 10 мг преднізолону на добу протягом 7 днів до моменту отримання 1-ї дози дослідного препарату або за наявності супутнього захворювання з тяжким перебігом або онкологічного захворювання. Пацієнти були випадковим чином розподілені в групу отримання тільки внутрішньовенної хіміотерапії (цисплатину/карбоплатину поєднано з пеметрекседом) у дозі 500 мг/м² кожні 3 тиж протягом максимум до 6 циклів або групу отримання хіміотерапії в комбінації з внутрішньовенним введенням пембролізумабу в дозі 200 мг кожні 3 тиж (тривалістю до 2 років). Середній вік пацієнтів становив 71 рік (95% ДІ 66–75). При остаточному аналізі на момент середнього періоду спо-

*Ніволумабу та іпіліумабу не зареєстровані в Україні.

стереження 16,2 міс (95% ДІ 8,3–27,8) медіана ЗВ була значно довшою при застосуванні пембролізумабу, яка становила 17,3 міс (95% ДІ 14,4–21,3), порівняно з 16,1 міс (95% ДІ 1–18,2) у групі використання тільки хіміотерапії (відносний ризик (ВР) — 0,79; 95% ДІ 0,64–0,98, $p=0,0324$). Рівень 2- та 3-річної ЗВ становив 39% (95% ДІ 33–46%) та 25% (95% ДІ 20–33%) при лікуванні пембролізумабом і 33% (95% ДІ 27–40%) та 17% (95% ДІ 13–24%) відповідно при застосуванні тільки хіміотерапії. Медіана ЗВ у пацієнтів з неепітеліоїдним гістологічним підтипом ЗМП становила 12,3 міс (95% ДІ 8,7–21,2) у групі пембролізумабу проти 8,2 міс (95% ДІ 5,9–10,8) у групі хіміотерапії (ВР — 0,57; 95% ДІ 0,36–0,89), а при епітеліоїдному підтипі — 19,8 міс (95% ДІ 16,0–22,2) проти 18,2 міс (95% ДІ 16,0–20,4) у групі пембролізумабу та хіміотерапії відповідно (ВР — 0,89; 95% ДІ 0,70–1,13). Медіана ВБП становила 7,13 міс (95% ДІ 6,9–8,1) у групі пембролізумабу та 7,16 міс (95% ДІ 6,8–7,7) у групі отримання тільки хіміотерапії. Рівень 1-річної ВБП становив 26% (95% ДІ 21–33%) у групі пембролізумабу і 17% (95% ДІ 12–23%) у групі хіміотерапії. У підгрупі хворих з неепітеліоїдним підтипом ЗМП медіана ВБП становила 6,9 міс (95% ДІ 4,5–9,7) у групі пембролізумабу і 4,5 міс (95% ДІ 4,0–6,4) у групі хіміотерапії (ВР — 0,48; 95% ДІ 0,3–0,8), а у пацієнтів з епітеліоїдним підтипом ЗМП цей показник становить 7,13 міс (95% ДІ 6,9–8,1) та 7,39 міс (95% ДІ 7,0–8,4) в обох групах відповідно (ВР прогресування або смерті — 0,93; 95% ДІ 0,7–1). ЧОВ становила 62% (95% ДІ 55–68%) у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, та 38% (95% ДІ 32–45%) у групі призначення тільки хіміотерапії (відношення шансів (ВШ) — 2,70; 95% ДІ 1,8–4,0; $p<0,0001$). У групі пембролізумабу частота відповіді (повної чи часткової) у пацієнтів із позитивним результатом PD-L1 становила 64% (95% ДІ 55–72%) та у PD-L1-негативних пацієнтів — 59% (95% ДІ 46–70%). ПЕ 3-го або 4-го ступеня розвинулися у 60 (27%) із 222 пацієнтів у групі пембролізумабу та у 32 (15%) із 211 хворих, які отримували тільки хіміотерапію. У зв'язку з розвитком тяжких ПЕ госпіталізовано 40 (18%) із 222 пацієнтів, які отримували пембролізумаб, та 12 (6%) із 211 хворих групи призначення хіміотерапії. ПЕ 5-го ступеня розвинулися у 2 пацієнтів групи пембролізумабу та в 1 хворого групи отримання тільки хіміотерапії. Найбільш частими ПЕ в обох групах були втома і нудота. Діарею та ураження шкіри частіше виявляли у групі пембролізумабу. Отож, у пацієнтів із поширеною мезотеліомою плеври додавання пембролізумабу до стандартної хіміотерапії платиною та метотрекседом призвело до значного покращення ЗВ, ВБП та ЧОВ незалежно від експресії PD-L1, що відкриває нові перспективи в лікуванні попередньо нелікованих хворих на ЗМП. При цьому більш виражена користь при застосуванні пембролізумабу встановлена у пацієнтів з неепітеліоїдним підтипом ЗМП, яка підтверджує, що імунотерапія є важливим компонентом лікування цих пацієнтів [15].

Так, новітні результати дослідження IND227 свідчать про великі перспективи застосування анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу) у лікуванні хворих на поширену раніше не ліковану ЗМП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Brims, F. (2021). Epidemiology and clinical aspects of malignant pleural mesothelioma. *Cancers*, 13(16), 4194. doi: 10.3390/cancers13164194.
2. Mazurek, J. M., Blackley, D. J., & Weissman, D. N. (2022). Malignant Mesothelioma Mortality in Women — United States, 1999–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(19), 645–649. doi: 10.15585/mmwr.mm7119a1.
3. 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: 10.3322/caac.21660.
4. Huang, J., Chan, S. C., Pang, W. S., Chow, S. H., Lok, V., Zhang, L., ... NCD Global Health Research Group. (2023). Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of mesothelioma: a population-based study. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(6), 792–802.
5. Федоренко, З. П. (2022). Рак в Україні. 2020–2021 р. *Бюлетень національного канцер-реєстру України № 23, Київ*, 129 с.
6. Guo, G., Chmielecki, J., Goparaju, C., Heguy, A., Dolgalev, I., Carbone, M., ... Pass, H. I. (2015). Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in *BAP1*, *NF2*, *CDKN2A*, and *CUL1* in malignant pleural mesothelioma. *Cancer research*, 75(2), 264–269. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1008.
7. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., Bazhenova, L. A., Borghaei, H., Camidge, D. R., ... Hughes, M. (2023). NCCN guidelines insights: malignant pleural mesothelioma, version 1.2023.
8. Scherpereel, A., Opitz, I., Berghmans, T., Psalidas, I., Glatzer, M., Rigau, D., ... Putora, P. M. (2020). ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *European respiratory journal*, 55(6), 1900953. doi: 10.1183/13993003.00953-2019.

9. Міністерство Охорони Здоров'я України, Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України», Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (2022). Мезотеліома плеври. Клінічна настанова, заснована на доказах.

10. Popat, S., Baas, P., Fèvre-Finn, C., Girard, N., Nicholson, A. G., Nowak, A. K., ... Reck, M. (2022). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 33(2), 129–142.

11. Popat, S., Curioni-Fontecedro, A., Dafni, U., Shah, R., O'Brien, M., Pope, A., ... Stahel, R. A. (2020). A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Annals of Oncology*, 31(12), 1734–1745. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.009.

12. Metaxas, Y., Rivalland, G., Mauti, L. A., Klingbiel, D., Kao, S., Schmid, S., ... John, T. (2018). Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(11), 1784–1791. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.007.

13. Alley, E., Lopez, J., Santoro, A., Morosky, A., Saraf, S., Piperdi, B., & Schellens, J. H. (2017). OA13. 03 long-term overall survival for patients with malignant pleural mesothelioma on pembrolizumab enrolled in KEYNOTE-028. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(1), S294.

14. Adusumilli, P. S., Zauderer, M. G., Riviere, I., Solomon, S. B., Rusch, V. W., O'Ceirbhail, R. E., ... Sadelain, M. (2021). A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. *Cancer discovery*, 11(11), 2748–2763. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0407.

15. Chu, Q., Perrone, F., Greillier, L., Tu, W., Piccirillo, M. C., Grosso, F., ... Seymour, L. (2023). Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, S0140-6736(23), 01613-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01613-6.

Prospects for the use of pembrolizumab in the treatment of previously untreated patients with advanced malignant pleural mesothelioma

I.L. Nemish

Bukovinian State Medical University

Resume. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumor, the occurrence of which is associated with the negative impact of asbestos on the human body. In recent years, there has been a decrease in the incidence of MPMs among the population of highly developed countries, which is probably due to the implementation of the national complete ban of use asbestos in these countries. However, in countries with medium and low development, the trend towards an increase in the number of cases of MPM continues to persist. In most patients with MPM, the disease is diagnosed at late inoperable stages. According to the guidelines of the European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons/European Association for Cardio-Thoracic Surgery/European Society for Radiotherapy and Oncology on the management of patients with MPM, the recommendation of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 and the national guideline «Mesothelioma of the pleura» 2022, the option of first-line therapy for inoperable patients with MPM is chemotherapy (pemetrexed and cisplatin/carboplatin) with or without bevacizumab. In a case of ineffective of first line of chemotherapy, the use of immune checkpoint inhibitors (for example, anti-PD-1 drugs (pembrolizumab)) can be considered as second-line therapy. Thus, in the 2021 European Society for Medical Oncology guidelines, it is noted that in patients who have not previously received immunotherapy, the use of pembrolizumab in the second line of therapy has similar results to the appointment of chemotherapy in monotherapy (*recommendation level II, C*). In addition, the final results of the IND227 open-label international randomized phase 3 study in patients with previously untreated advanced MPM showed that the use of pembrolizumab in combination with standard chemotherapy with platinum drugs and pemetrexed in the 1st line of therapy led to a significant improvement in overall survival, survival-free progression and objective response rate regardless of the level of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression, which opens the new perspectives in the treatment of previously untreated patients with MPM.

Key words: pembrolizumab; chemotherapy; immunotherapy; first line therapy; pleural mesothelioma.

Адреса для листування:

Неміш Ірина Любомирівна

58002, Чернівці, пл. Театральна, 2

Буківинський державний медичний університет

E-mail: iranemish@ukr.net

Correspondence:

Iryna Nemish

2 Teatralna sq., Chernivtsy, 58002

Bukovinian State Medical University

E-mail: iranemish@ukr.net

І.Л. Неміш

Сучасна тактика лікування рецидивної/рефрактерної множинної мієломи

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31008

Множинна мієлома (ММ) — це злоякісне новоутворення з плазматичних клітин, яке характеризується їх накопиченням у кістковому мозку, що призводить до деструкції кісткової тканини та розвитку недостатності кісткового мозку. Прогноз щодо виживаності цієї групи пацієнтів залишається несприятливим, незважаючи на сучасні терапевтичні досягнення. Протягом 2 останніх десятиріч розроблено багато нових методів лікування ММ, що зумовило покращення показників 5-річної виживаності пацієнтів на всіх стадіях захворювання. Проте, незважаючи на успіхи в терапії, у більшості пацієнтів із ММ виявляють рецидив захворювання, що обмежує подальші можливості їх лікування та знижує здатність контролювати прогресування захворювання. Прогрес у лікуванні раніше лікованої ММ розпочався з появи доступних лікарських засобів групи інгібіторів протеасом. На фармацевтичному ринку України 1-м та єдиним пероральним інгібітором протеаз є іксазоміб. Вивчення ефективності та безпеки іксазомібу у пацієнтів з рецидивом/рефрактерною формою (р/р) ММ проводилося в міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. У результатах дослідження встановлено, що медіана виживаності без прогресування (ВБП) була значно вищою в групі іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону при порівнянні з учасниками, які отримували плацебо, леналідомід та дексаметазон (20,6 міс проти 14,7 міс; відношення ризиків (ВР) становило 0,74; $p=0,01$). У 2021 р. отримано остаточні дані III фази дослідження TOURMALINE-MM1 щодо оцінки загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів з р/р ММ, які приймали іксазоміб, леналідомід та дексаметазон. Зафіксовано, що при середньому періоді спостереження тривалістю 85 міс медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазомібу становила 53,6 міс, а у групі плацебо — 51,6 міс (ВР — 0,939; $p=0,495$). Так, на основі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 встановлено, що іксазоміб поєднано з леналідомідом та дексаметазоном є ефективною та безпечною схемою лікування пацієнтів з р/р ММ, застосування якої рекомендовано сучасними гайдлайнами.

Ключові слова: множинна мієлома; рецидив/рефрактерна форма; інгібітори протеасом; виживання; прогноз.

ММ — це злоякісне новоутворення з плазматичних клітин, яке характеризується їх накопиченням у кістковому мозку, що призводить до деструкції кісткової тканини та розвитку недостатності кісткового мозку. Щороку в усьому світі реєструють приблизно 86 000 нових випадків захворювання, які становлять 13% від усіх злоякісних гематологічних новоутворень [1]. Часто симптоми захворювання у пацієнтів є яскраво вираженими, що суттєво знижує якість їх життя. Так, у близько 80% пацієнтів відмічають руйнування кісткової тканини, у 73% — появу ознак анемії та у 30% — ознак ниркової недостатності. На фоні ослабленого імунітету у пацієнтів цієї групи існує великий ризик приєднання тяжких супутніх інфекцій. Крім того, незважаючи на терапевтичні досягнення в лікуванні ММ, прогноз щодо виживаності пацієнтів цієї групи залишається несприятливим, оскільки показник 5-річної виживаності пацієнтів із вперше діагностованою ММ становить 35–37% [2].

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. головний принцип ведення пацієнтів з «тілючою» мієломою полягає в ретельному їх спостереженню, проте при прогресуванні захворювання та наявності ознак симптомної мієломи варто призначити відповідну терапію. Пацієнти з активною (симптомною) мієломою в якості первинної терапії можуть приймати препарати різних класів, а саме: імуномодулятори, інгібітори протеасом (ІП) та моноклональні антитіла. Проте перед початком лікування пацієнтів із вперше діагностованою ММ варто встановити дані про те, чи хворий є кандидатом на призначення високодозової хіміотерапії та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Якщо пацієнт є кандидатом на ТГСК, колегія NCCN вважає, що в якості стандартного первинного лікування перевагу варто надавати 3-компонентним схемам, при призначенні яких відмічалася більш виражене покращення показників ВБП або ЗВ порівняно з призначенням 2-компонентних схем терапії. Згідно з настановами NCCN пріоритетними варіантами первинної терапії серед пацієнтів, які є кандидатами на ТГСК,

є призначення бортезомібу поєднано з леналідомідом/циклофосфамідом та дексаметазоном. Варто надавати перевагу схемі з циклофосфамідом за наявності ознак гострої ниркової недостатності. Пріоритетною схемою первинної терапії у пацієнтів з нещодавно діагностованою ММ, які не є кандидатами на трансплантацію, є призначення 3-компонентних схем (бортезомібу поєднано з циклофосфамідом/леналідомідом та дексаметазоном). Однак застосування 2-компонентних схем (леналідоміду з низькодозованим дексаметазоном) може бути розглянуто у пацієнтів похилого віку та/або хворих з астеничним синдромом. У якості підтримувальної терапії як для кандидатів на ТГСК, так і для некандидатів пріоритетною схемою є призначення леналідоміду. Проте можливо також розглядати й інші рекомендовані схеми, а саме призначення бортезомібу або іксазомібу [3].

Протягом 2 останніх десятиріч розроблено багато нових методів лікування ММ, що сприяло покращенню показників 5-річної виживаності пацієнтів на всіх стадіях захворювання. Проте, незважаючи на успіхи в терапії, у більшості пацієнтів із ММ встановлено рецидив захворювання, що обмежує подальші можливості для лікування та знижує здатність контролювати прогресування захворювання. Рецидивуючий перебіг ММ призводить до того, що пацієнти отримують декілька ліній терапії та стають резистентними до деяких препаратів, що зумовлює зниження показників ВБП та ЗВ [4].

Вибір відповідної терапії для пацієнтів з рецидивною/рефрактерною ММ залежить від попереднього лікування та тривалості відповіді на неї. Доступними варіантами лікування таких хворих є призначення системної терапії, ТГСК (при відповідності хворого критеріям проведення ТГСК та неможливості отримання такої терапії при первинному лікуванні) та участь у клінічному дослідженні. У пацієнтів, яким первинно проведено аутологічну ТГСК, що сприяло встановленню стійкої відповіді на терапію, при виникненні рецидиву захворювання можна розглянути проведення повторної ТГСК у межах клінічного дослідження або поза ним. У разі якщо появу ре-

цидиву відмічено в термін довше, ніж 6 міс після завершення первинної терапії, хворі можуть отримати повторне лікування за попередньою схемою. Пріоритетними схемами терапії раніше лікованої ММ у пацієнтів, які зберегли чутливість до бортезомібу та/або леналідоміду, є застосування іксазомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном чи бортезомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном. Проте, за наявності рефрактерності до бортезомібу чи леналідоміду, виконують й інші схеми терапії [3].

Прогрес у лікуванні раніше лікованої ММ розпочався з появи доступних лікувальних засобів групи інгібіторів протеасом, таких як: бортезоміб, карфілзоміб та іксазоміб. Бортезоміб є інгібітором протеасом, який схвалено FDA у травні 2003 р. для його застосування у пацієнтів з р/р ММ на основі результатів дослідження SUMMIT. Дані клінічного випробування свідчили про те, що при застосуванні бортезомібу двічі на тиждень протягом 2 тиж у цієї групи пацієнтів рівень загальної відповіді становив 35%, а медіана ЗВ — 16 міс [5]. Порівняльні результати застосування бортезомібу та високих доз дексаметазону представлені в дослідженні III фази APEX за участю 669 пацієнтів з р/р ММ. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на терапію в групі бортезомібу становить 38% та у групі прийому високих доз дексаметазону — 18%, а частота повної відповіді на терапію (ПВ) становила 6% та 2% відповідно. Середній час до прогресування пухлини встановлено значно довшим у групі бортезомібу порівняно з призначенням дексаметазону (6,2 проти 3,5 міс). Рівень 1-річної ЗВ у пацієнтів групи бортезомібу становив 80% порівняно з групою застосування дексаметазону, в якій цей показник становив 66%. Тобто у результатах дослідження зафіксовані переваги призначення бортезомібу порівняно з прийомом високих доз дексаметазону у лікуванні пацієнтів із ММ, у яких відмічено рецидив після 1–3 попередньо проведених терапій. Проте при застосуванні бортезомібу встановлено більш виражені побічні ефекти (ПЕ) (зокрема шлунково-кишкові розлади, тромбоцитопенію та периферичну нейропатію) порівняно із застосуванням високих доз дексаметазону. ПЕ 3-го ступеня зареєстровані у 61% пацієнтів, які приймали бортезоміб, та у 44% хворих, яким призначали дексаметазон ($p < 0,01$). Найчастішими ПЕ 3-го або 4-го ступеня у пацієнтів, які приймали бортезоміб, зафіксовано тромбоцитопенію, анемію та нейтропенію, а у хворих, яким призначали дексаметазон, — анемію [6].

Іншим інгібітором протеасом є карфілзоміб, який шляхом необоротного зв'язування пригнічує хімотрипсиноподібну активність 20S протеасоми, що забезпечує більш виражене руйнування клітинних білків порівняно з бортезомібом, а також зумовлює подолання стійкості до бортезомібу при ММ. Первинно препарат схвалено у 2012 р. для застосування в якості монотерапії у пацієнтів з ММ, в яких відмічено ознаки прогресування захворювання протягом 60 днів після останнього лікування, яке включало принаймні 2 попередні лінії терапії, зокрема бортезоміб та імуномодулюючий засіб. В отриманих результатах II фази клінічного дослідження встановлено, що ЧОВ при монотерапії карфілзомібом становила 23,7%, ВБП — 3,7 міс та ЗВ — 15,6 міс [7]. У 2015 р. на основі отриманих результатів дослідження III фази розширено показання до застосування карфілзомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів з рецидивом ММ, які попередньо отримували від 1 до 3 ліній терапії [8]. У дослідженні III фази ASPIRE проводилося порівняння результатів застосування карфілзомібу з леналідомідом і дексаметазоном із застосуванням тільки леналідоміду і дексаметазону. В отриманих даних зафіксовано, що ЧОВ становила 87,1% у групі карфілзомібу та 66,7% у контрольній групі. Медіана ВБП була довшою в групі карфілзомібу та сягала 26,3 міс проти 17,6 міс у групі порівняння. Медіани ЗВ не було досягнуто в обох групах [8]. ПЕ, пов'язані з монотерапією карфілзомібом, які виникали у >20% пацієнтів, включали втому, нудоту, діарею, гарячку, задишку, головний біль, кашель, розвиток периферичних на-

бряків і гематологічної токсичності. Профіль ПЕ застосування карфілзомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном характеризувався додатковим розвитком електролітичних порушень, м'язового спазму та інфекцій верхніх дихальних шляхів [7, 8].

Першим та єдиним пероральним інгібітором протеаз, зареєстрованим у листопаді 2015 р., є іксазоміб, який розроблено з метою підвищення ефективності лікування ММ та зниження ризику розвитку резистентності до терапії та розвитку ПЕ (зокрема периферичної нейропатії). Іксазоміб — новий селективний інгібітор протеасоми (ІП) 20S, який зв'язується з її субодиницею $\beta 5$, що має хімотрипсиноподібну активність. У дослідженнях *in vitro* зафіксовано, що іксазоміб запускає апоптоз як по внутрішньому (каспаза-9), так і по зовнішньому (каспаза-8) сигнальних шляхах через активацію проапоптотичних білкових систем p53-p21, індукує стрес ендоплазматичного ретикулу та ядерний фактор каппа-В (NF- κ B). Іксазоміб належить до класу пероральних ІП та є пептидом борної кислоти. За хімічною структурою та фармакологічними властивостями відрізняється від бортезомібу. Іксазоміб має короткий період напіврозпаду та володіє вищою проникністю у тканини порівняно з бортезомібом [5]. Вивчення ефективності та безпеки іксазомібу у пацієнтів з р/р ММ проводилося в міжнародному багаточетровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази TOURMALINE-MM1. Усього в дослідженні з 28 серпня 2012 до 27 травня 2014 р. зареєстровано 722 дорослих пацієнти із 147 центрів у 26 країнах світу, що мали рецидивуючу, рефрактерну або р/р ММ. У клінічному випробуванні взяли участь пацієнти з р/р ММ, які попередньо отримували від 1 до 3 ліній терапії та були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу застосування іксазомібу в дозі 4 мг та у групу прийому плацебо. Іксазоміб чи плацебо призначали хворим щотижнево у 1-й, 8-й та 15-й день. Додатково пацієнти обох груп отримували перорально леналідомід у дозі 25 мг щодня з 1 по 21 день та перорально дексаметазон у дозі 40 мг у 1-й, 8-й, 15-й і 22-й день 28-денного циклу.

Основною кінцевою точкою була ВБП, яка визначалася як час від дати рандомізації до дати 1-ї документації прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини за оцінкою незалежного контрольного комітету, члени якого не знали про завдання дослідницької групи.

Попередньо визначеними ключовими вторинними кінцевими точками були ЗВ у групі досліджуваного лікування та ЗВ у пацієнтів з делецією хромосоми 17p (del(17p)). Інші вторинні кінцеві точки включали загальну швидкість відповіді, швидкість повної відповіді, дуже хорошу часткову відповідь, тривалість відповіді, час прогресування захворювання, ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій, безпеку та зміну загального стану здоров'я. Спостерігали всіх пацієнтів за критерієм виживаності після прогресування захворювання (через кожні 12 тиж до смерті або припинення дослідження). Цитогенетичні аномалії оцінювала центральна лабораторія під час скринінгу. Вони включали високий ризик аномалій, визначений як del(17p), транслокації між хромосомами 4 і 14 [t(4;14)] або 14 і 16 [t(14;16)]. Пов'язану зі здоров'ям якість життя оцінювали на основі анкет пацієнтів, рекомендованих Європейською організацією з вивчення і лікування онкологічних захворювань (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC). Базова анкета якості життя — модуль Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) і модуль, специфічний для мієломи (EORTC QLQ-MY20).

Результати цитогенетичного аналізу були доступні для 76% пацієнтів, у 19% з яких відмічено високий ризик цитогенетичних аномалій, зокрема і 10% — del(17p). У результатах дослідження зафіксовано, що медіана ВБП була значно довшою в групі іксазомібу порівняно з учасниками, які отримували плацебо (20,6 проти 14,7 міс; ВР становило 0,74; $p = 0,01$).

Медіана ВБП у пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних аномалій (75 пацієнтів у групі іксазомібу та 62 пацієнти в групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР прогресування захворювання або смерті в групі іксазомібу 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,92; $p=0,02$). Медіана ВБП у пацієнтів з del(17p) (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 33 — у групі плацебо) становила 21,4 та 9,7 міс відповідно (ВР 0,60; 95% ДІ 0,29–1,24), а у пацієнтів з t(4;14) без del(17p) або t(14;16) (36 пацієнтів у групі іксазомібу та 25 — у групі плацебо) — 18,5 та 12 міс відповідно (ВР 0,65; 95% ДІ 0,25–1,66). Рівень загальної відповіді становив 78% у групі іксазомібу та 72% у групі плацебо. Середній час відповіді на терапію становив 1,1 міс у групі іксазомібу та 1,9 міс у групі плацебо, а середня тривалість відповіді становила 20,5 міс та 15 міс відповідно. Відповідь була швидкою, тривалою та покращувалася при продовженні тривалості лікування (тобто більше пацієнтів мали відповідь, а тип відповіді також поліпшувався з часом, при цьому збільшувалася частка пацієнтів, які мали дуже хорошу часткову або повну відповідь). Оскільки ВБП була значно довшою в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, а групи істотно не відрізнялися щодо ЗВ при 1-му аналізі, подальший аналіз ЗВ проведено 12 липня 2015 р. Медіана спостереження становила 23 міс. Медіана ЗВ ще не була досягнута в жодній із досліджуваних груп. За результатами 23-місячного аналізу зафіксовано 171 випадок смерті (81 у групі іксазомібу та 90 у групі плацебо), що становить 35% від попередньо визначеної кількості смертей, необхідних для остаточного аналізу ЗВ, тому спостереження було продовжено [9]. При відокремленні підгруп залежно від кількості попередніх ліній терапії встановлено кращі показники ВБП при застосуванні іксазомібу порівняно з плацебо у пацієнтів з 2 або 3 попередніми лініями терапії або 1 попередньою терапією без ТГСК, ніж у пацієнтів з 1 попередньою терапією та ТГСК [10].

Рівень розвитку серйозних ПЕ був подібним у 2 групах дослідження та становив 47% у групі іксазомібу та 49% у групі плацебо відповідно. Рівень смертності протягом періоду спостереження становив 4% в групі іксазомібу та 6% у групі плацебо. ПЕ принаймні 3-го ступеня тяжкості виникали у 74% і 69% хворих груп іксазомібу та плацебо відповідно. Тромбоцитопенію 3-го і 4-го ступеня тяжкості та ПЕ зі сторони шлунково-кишкового тракту низького ступеня частіше виявлено в групі іксазомібу, ніж у групі плацебо, але вони виникали переважно протягом 1-х 3 міс терапії, були нетяжкими та керованими підтримуючою терапією. Периферична нейропатія є відомим ПЕ при лікуванні бортезомібом, 1-м ІП у своєму класі. Частота периферичної нейропатії становила 27% у групі іксазомібу та 22% у групі плацебо. Не зареєстровано тяжкої периферичної нейропатії. Частота периферичної нейропатії з болем становила 4% у групі іксазомібу і 3% у групі плацебо. [9]. Згідно з повідомленнями пацієнтів якість життя була подібною в обох групах дослідження, що свідчить про доцільність тривалого лікування іксазомібом без будь-якого шкідливого впливу на якість життя пацієнтів [9, 11]. Тобто в цьому дослідженні зафіксовано ефективність і безпеку комбінації іксазомібу у пацієнтів з р/р ММ [9].

В отриманих результатах зафіксовано, що додавання іксазомібу до схеми лікування леналідомідом і дексаметазоном асоціювалося зі значно кращою ВБП. Згідно з медіаною ВБП, досліджувана схема прийому іксазомібу може сприяти покращенню прогнозу для пацієнтів із високим ризиком цитогенетичних порушень, які традиційно пов'язані з несприятливим прогнозом, шляхом продовження ВБП до такої межі клінічних проявів, що характерні для пацієнтів зі стандартними цитогенетичними ознаками. Додаткові токсичні ефекти обмежені. Через профіль ПЕ та ефективність цей режим перорального застосування є додатковим терапевтичним варіантом для пацієнтів з рецидивуючою, рефрактерною або р/р ММ.

У дослідженні L. Garderet та співавторів (2018) проведено оцінку наявності взаємозв'язку між фармакокінетичними

особливостями відповіді на терапію та результатами лікування на основі даних дослідження TOURMALINE-MM1. Встановлено, що в загальній популяції медіана тривалості відповіді на терапію була довшою у групі іксазомібу порівняно з плацебо та становила 26,0 і 21,7 міс відповідно. Крім того, в обох групах дослідження медіана ВБП була довшою у пацієнтів, в яких відмічено пізню відповідь на лікування, порівняно з учасниками з ранньою відповіддю на терапію (медіани ВБП не досягнуто в жодній групі, проте цей показник становив 18,5 міс у групі іксазомібу порівняно з 14,9 міс у групі плацебо) [12].

Оцінку результатів застосування комбінації іксазомібу у пацієнтів із р/р ММ на основі даних з медичних карт хворих, які отримували принаймні 1 цикл комбінованої терапії на основі іксазомібу, проведено в дослідженні Y.C. Cohen та співавторів (2020). Середня тривалість спостереження становила 22 міс. Середній вік хворих становив 68 років. Виявлено, що медіана ВБП при лікуванні іксазомібом становила 24 міс (95% довірчий інтервал (ДІ): 17–30), а рівень ВБП становив 77 і 47% через 12 і 24 міс відповідно. Медіани ЗВ не досягнуто, а рівень ЗВ становив 91 і 80% через 12 і 24 міс відповідно. Встановлено, що покращення показників ВБП при застосуванні іксазомібу зафіксовано у хворих з дуже доброю частковою відповіддю (very good partial response — VGPR) на іксазоміб та більш тривалою відповіддю на бортезоміб у 1-й лінії терапії (≥ 24 міс). Не встановлено впливу цитогенетичного ризику за методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization — FISH) на показники ВБП. Тобто комбінації на основі іксазомібу є ефективними та безпечними схемами терапії пацієнтів із р/р ММ у реальних клінічних умовах, незалежно від цитогенетичного ризику, що підтвердило результати клінічного випробування TOURMALINE-MM1 [13].

У 2021 р. отримано остаточні дані оцінки ЗВ III фази дослідження TOURMALINE-MM1 іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону у пацієнтів з р/р ММ. Встановлено, що при середньому періоді спостереження тривалістю 85 міс медіана ЗВ при застосуванні комбінації іксазомібу становила 53,6 міс, а у групі плацебо — 51,6 міс (ВР — 0,939; $p=0,495$). Кращі показники ЗВ при застосуванні іксазомібу порівняно з плацебо зафіксовані в попередньо визначених підгрупах, а саме: рефрактерній до будь-якої або останньої лінії лікування, у пацієнтів віком 65–75 років, при III стадії ММ за Міжнародною системою стадіювання III, у групі високого цитогенетичного ризику та/або ампліфікації 1q21. Крім того, не виявлено жодних нових чи додаткових ПЕ [14].

Отже, на основі результатів дослідження TOURMALINE-MM1 1-й пероральний препарат іксазоміб групи інгібіторів протеасоми в поєднанні з леналідомідом та дексаметазоном є ефективною та безпечною схемою лікування пацієнтів з р/р ММ, застосування якої рекомендовано сучасними гайдлайнами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., Miguel, J. S., Goldschmidt, H., Hajek, R., ... Moreau, P. (2018). Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.*, 8, 123. doi: 10.1038/s41408-018-0155-7.
2. Sonneveld, P., Verelst, S. G., Lewis, P., Gray-Schopfer, V., Hutchings, A., Nixon, A., & Petrucci, M. T. (2013). Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*, 27(10), 1959–1969. doi: 10.1038/leu.2013.185.
3. Callander, N. S., Baljevic, M., Adekola, K., Anderson, L. D., Campagnaro, E., Castillo, J. J., ... Kumar, S. K. (2022). NCCN Guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2022: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(1), 8–19.
4. Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., ... Greipp, P. R. (2004). Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, 79(7), 867–874.
5. Schlafer, D., Shah, K. S., Panjic, E. H., & Lonial, S. (2017). Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(2), 167–183.
6. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., ... Anderson, K. C. (2005). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445.
7. Siegel, D. S., Martin, T., Wang, M., Vij, R., Jakubowiak, A. J., Lonial, S., ... Jagannath, S. (2012). A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(14), 2817–2825.

8. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., ... Palumbo, A. (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 372(2), 142–152.
9. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Richardson, P. G. (2015). Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (Pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 TOURMALINE-MM1 study (NCT01564537). *Blood*, 126(23), 727.
10. Mateos, M. V., Masszi, T., Grzasko, N., Hansson, M., Sandhu, I., Pour, L., ... Moreau, P. (2017). Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*, 102(10), 1767–1775. doi: 10.3324/haematol.2017.170118.
11. Lelue, X., Masszi, T., Bahlis, N. J., Viterbo, L., Baker, B., Gimsing, P., ... Richardson, P. G. (2018). Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *American journal of hematology*, 93(8), 985–993.
12. Garderet, L., Laubach, J. P., Stoppa, A. M., Hari, P., Cavo, M., Ludwig, H., ... Richardson, P. G. (2018). Association between response kinetics and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis from TOURMALINE-MM1. *Leukemia*, 32(9), 2032–2036.
13. Cohen, Y. C., Magen, H., Lavi, N., Gatt, M. E., Chubar, E., Horowitz, N., ... Avivi, I. (2020). Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Annals of Hematology*, 99, 1273–1281.
14. Richardson, P. G., Kumar, S. K., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., ... Moreau, P. (2021). Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 39(22), 2430–2442.

Modern tactics of treatment of relapsed/refractory multiple myeloma

I.L. Nemish

Bukovinian State Medical University

Abstract. Multiple myeloma (MM) is a malignant neoplasm of plasma cells, which is characterized by their accumulation in the bone marrow, which leads to the destruction of bone tissue and the development of bone marrow failure. The prognosis for the survival of this patients' group remains low, despite modern therapeutic advances. Over the past two decades, many new treatments for MM have been developed, resulting in improved 5-year survival rates for patients at all stages of the disease. However, despite advances in therapy, most

patients with MM suffer from disease relapse, which limits their further treatment options and reduces the ability to control disease progression. Progress in the treatment of previously treated MM began with the appearance of available therapeutic agents of the group of proteasome inhibitors. Ixazomib is the first and only oral protease inhibitor on the pharmaceutical market of Ukraine. Studying the efficacy and safety of ixazomib in patients with relapsed/refractory (r/r) MM was conducted in the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial TOURMALINE-MM1. The study results showed that median PFS was significantly longer in the ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone group compared with participants who received placebo, lenalidomide, and dexamethasone (20.6 months vs. 14.7 months; hazard ratio (HR) was 0.74; $p=0.01$). In 2021, the final data of the III phase of the TOURMALINE-MM1 study were received regarding the assessment of overall survival (OS) in patients with r/r MM who received ixazomib, lenalidomide and dexamethasone. It was shown that with an average follow-up period of 85 months, the median OS in ixazomib group was 53.6 months, and in the placebo group — 51.6 months (HR — 0.939; $p=0.495$). Thus, based on the results of the TOURMALINE-MM1 study, it was established that ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone is an effective and safe treatment scheme of patients with r/r MM, the use of which is recommended by modern guidelines.

Key words: multiple myeloma; relapse/refractory form; proteasome inhibitors; survival; prognosis.

Адреса для листування:

Неміш Ірина Любомирівна

58002, Чернівці, пл. Театральна, 2

Буковинський державний медичний університет

E-mail: iranemish@ukr.net

Correspondence:

Iryna Nemish

2 Teatralna sq., Chernivtsy, 58002

Bukovinian State Medical University

E-mail: iranemish@ukr.net



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРИ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємося **4 ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D-НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- множинна мієлома
- хронічний мієлолейкоз
- мієлопроліферативні захворювання
- рак легені
- солідні пухлини



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРИ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390-09-09; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/OG/0001

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31258

Протягом останніх десятиріч у світі відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Тому висвітлення останніх досягнень в онкогематології в межах науково-практичних заходів є надзвичайно важливим для української медичної спільноти. У світлі ювілейної XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» провідні фахівці розповіли про найбільш вагомі труднощі ведення онкогематологічних хворих, особливо групи пацієнтів з рецидивуючими та рефрактерними формами захворювань. Науковці також зосереджували увагу на інших перешкодах на шляху ефективного лікування онкологічних захворювань, зокрема появі побічних ефектів (ПЕ), які необхідно вчасно діагностувати та лікувати, оскільки їх прогресування може призвести до необхідності відміни терапії.

Ключові слова: лімфопроліферативні захворювання; побічні ефекти; хіміотерапія; нейропатія; імунотерапія.



160

Протягом останніх десятиріч у світі відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Тому висвітлення новітніх тенденцій у веденні пацієнтів онкологічного профілю для лікарів-практиків є надзвичайно важливим. Основні наукові досягнення в галузі онкогематології у світі та Україні були висвітлені в межах XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 1–3 листопада 2023 р. у змішаному форматі. У цьому заході взяли участь провідні міжнародні спеціалісти в галузі діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань, які на високому професійному рівні висвітлювали сучасні тенденції в розвитку онкології.

Про сучасний стан забезпечення лікування хворих з множинною мієломою (ММ) в Україні розповіла **завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології Національного інституту раку (Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.**

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2020 р. загальна кількість хворих на рак становить 1,2 млн пацієнтів, при цьому кількість нових випадків становить 138 509, серед яких 60 000 хворих на злоякісні пухлини крові, з яких 4 тис. пацієнтів перебувають на обліку з приводу ММ. У процесі появи нових препаратів у світі показники ЗВ пацієнтів з ММ поліпшилися. Так, міжнародні дані оцінки ЗВ протягом 2006–2010 рр. зазначають про збільшення медіани ЗВ хворих на ММ до 73 міс (Robinson D. et al., 2014). Проте показники ЗВ в Україні є значно нижчими. У даних з Національного канцер-реєстру України 2015–2022 рр. встановлено, що медіана ЗВ пацієнтів з ММ становить 24 міс, а рівень 5-річної ЗВ — 20%, що може бути пов'язано з труднощами діагностики захворювання. Доступними діагностичними процедурами

в Україні є проведення цитологічного, патологічного та імуногістохімічного дослідження кісткового мозку, загального та біохімічного аналізу крові, рентгенографії, комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Проведення електрофорезу сироваткових білків, білків сечі, електрофорезу з імунофіксацією сечі, сироватки та цитогенетичного дослідження є обмежено доступними, оскільки їх виконання не покривається Програмою медичних гарантій.

Встановлення діагнозу ММ проводиться на основі діагностичних критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group — IMWG) 2014 р., таких як наявність клональних плазматичних клітин кісткового мозку $\geq 10\%$ або підтверджена кісткова або екстрамедулярна плазмоцитома шляхом біопсії, а також 1 чи більше з таких критеріїв, як наявність гіперкальціємії, ниркової недостатності, анемії чи уражень кісток (1 або більше остеолітичних уражень на рентгенографії скелета, КТ або позитронно-емісійній томографії ((PET)/КТ). За відсутності уражень органів рівень клональних плазматичних клітин кісткового мозку повинен становити $\geq 60\%$ (Raykumar S.V. et al., 2014). З метою стадіювання ММ рекомендовано використовувати оновлену Міжнародну систему стадіювання множинної мієломи (Revised Multiple Myeloma International Staging System — R-ISS; Palumbo A., 2015). Для стратифікації пацієнтів ММ у групі ризику використовують класифікацію mSMART 2.0, на основі якої у подальшому проводять вибір необхідної тактики лікування.

Останніми роками досягнуто великого прогресу в терапії ММ, що пов'язано з впровадженням препаратів нового покоління, а саме імунотерапії та таргетних препаратів. Проте виживаність пацієнтів, які доживають до 3 та більше ліній терапії, залишається низькою. У даних K. Yong

та співавторів (2016) зафіксовано, що з кожною наступною лінією терапії виживаність хворих на ММ знижується на 15–35%, що пов'язано з прогресуванням захворювання, наявністю коморбідних захворювань та ПЕ від проведеної терапії. Тому головний акцент у веденні пацієнтів з ММ повинен бути зосереджений на терапії 1-ї лінії.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) 2021 р. та Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. тактика лікування хворих на ММ залежить від того, чи є хворий кандидатом на трансплантацію. Для пацієнтів, які є потенційними кандидатами на проведення аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ТГСК), проводять терапію індукції, серед режимів якої перевагу варто надавати схемі бортезомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном чи карфілзомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном. Іншою рекомендованою схемою є призначення даратумумабу поєднано з леналідомідом, бортезомібом та дексаметазоном.

Проте після трансплантації у пацієнтів може розвинути рецидив. При клінічному рецидиві хворі потребують лікування, а при біохімічному — активного спостереження за умови відсутності симптомів захворювання. Клінічний рецидив визначається за наявності 1 та більше з перерахованих критеріїв, таких як поява нової м'якотканинної плазмцитомою або вогнища ураження кісток, збільшення розмірів плазмцитомою або кісткових уражень на 50% та більше, ознаки гіперкальціємії, анемії, ниркової недостатності чи пришвидшення згортання крові. Біохімічний рецидив визначається при зростанні рівня М-протеїну вдвічі протягом 2 міс та менше, що зафіксовано 2 проведеними дослідженнями, чи при підвищенні рівня М-протеїну на 1 г/дл у 2 послідовних дослідженнях або М-протеїну в сечі на 500 мг/добу, або рівня залучених/незалучених вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів плазми крові на 20 мг/дл, або його підвищення на 25% (Rajkumar S.V., 2011; Ludwig H., 2012). Подальший вибір тактики лікування хворого з рецидивом залежить від віку пацієнта, наявності коморбідних захворювань, характеристики пухлини, факторів ризику та доступності ліків. У рекомендаціях NCCN зазначено й про те, що при виборі тактики лікування хворого з рецидивом варто проводити оцінку даних щодо попередньої лінії терапії, яку отримували пацієнти, даних про рефрактерність до леналідоміду, бортезомібу.

Отже, ефективність терапії ММ значно зросла завдяки впровадженню нових препаратів, що зумовило появу великої кількості терапевтичних опцій у лікуванні захворювання.

Особливу увагу темі лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) приділила **завідувач науково-клінічного відділення онкогематології Національного інституту раку (Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.**

Однією з найчастіших форм лейкемії є ХЛЛ. За даними канцер-реєстру, в Україні у 2020 р. виявлено 1045 нових випадків захворювання. Сьогодні в Україні існують певні труднощі ведення пацієнтів з ХЛЛ, пов'язані із забезпеченістю лікувальних закладів переважно хіміотерапевтичними препаратами, ефективність яких є нижчою порівняно з таргетною терапією та імунопрепаратами, а також наявністю обмежених можливостей діагностики генетичних аномалій та прихильністю лікарів до проведення хіміотерапії, що призводить до зниження частки пацієнтів із тривалою ремісією. Сьогодні в лікуванні хворих на ХЛЛ перевагу надають застосуванню таргетних препаратів поєднано з імунотерапією, що може забезпечити лікування більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі осіб літнього віку, які мають численні супутні захворювання або цитогенетичні аномалії

високого ризику, зокрема del(11q), del(17p) і комплексний каріотип (Matthew S. et al., 2021). Проте у процесі лікування у пацієнтів може з'являтися резистентність до терапії, у контексті розвитку якої виділяють декілька механізмів. Так, відокремлюють механізм природної клональної еволюції, пов'язаний з генетичною нестабільністю пухлини, зумовленою мутаціями, та наявністю сприятливого мікрооточення пухлини для появи нових мутацій. Існує також хіміоіндукований механізм розвитку резистентності до терапії, пов'язаний із впливом хіміотерапії на розвиток мутацій, адже хіміотерапевтичний препарат пригнічує домінуючий клон, який є рефрактерним до розвитку мутацій, та сприяє появі нових клонів, які містять мутації, що в подальшому визначає розвиток резистентності до флударабіну та ін. Кожна наступна лінія хіміотерапії призводить до підвищення кількості резистентних клонів з аномаліями гена *p53*. Тому перед призначенням кожної лінії терапії важливим є тестування на del(17p), що зумовлено зміною клонального стану пухлини, адже кількість цитогенетичних аномалій зростає після хіміотерапії. Після призначення 1-ї лінії хіміотерапії кількість хворих на ХЛЛ з del(17p) зростає з 8,9–9,5% до 14–18% та з мутацією *TP53* з 10,6 до 22–26% (Sharman J.P. et al., 2020). Тому в наказі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 09.09.2022 р. № 1635 зазначено, що застосування хіміотерапевтичних препаратів допускається тільки у пацієнтів з відсутністю del(17p). При цьому, за даними Р. Вагга та співавторів (2019), попередня терапія хіміотерапевтичними лікарськими засобами знижує ефективність таргетної терапії, а призначення декількох ліній терапій хіміотерапевтичними препаратами може призвести до розвитку резистентності до таргетних препаратів у майбутньому. Згідно із сучасними рекомендаціями NCCN 2023 р. у 1-й лінії терапії ХЛЛ варто призначити таргетну терапію поєднано з імунотерапією. Призначення хіміотерапії показано тільки у випадку наявності у пацієнтів мутацій генів варіабельної ділянки важкого ланцюга імуноглобулінів та у хворих віком молодших, ніж 65 років, без наявних супутніх захворювань. Крім того, у 2-й лінії терапії ХЛЛ перевагу варто надавати комбінації таргетних препаратів, при цьому застосовувати хіміотерапію взагалі не рекомендовано.

Тобто, як при первинній ХЛЛ, так і при рецидивно-му/рефрактерному її перебігу рекомендовано призначити таргетну терапію, яка забезпечує глибоку та тривалу ремісію, повільну прогресію хвороби та має сприятливий профіль безпеки.

Тему лікування рецидивних/рефрактерних форм лімфо-проліферативних захворювань, зокрема лімфоми Ходжкіна (ЛХ), продовжила **завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коренькова.**

Сьогодні лікування пацієнтів з ЛХ у багатьох випадках є успішним, оскільки показник 5-річної ЗВ пацієнтів при використанні терапії наближається до 95%, навіть на пізніх стадіях захворювання (III–IV). Такі результати лікування зумовлені диференційованим підходом у призначенні схем терапії хворим з ранніми та пізніми стадіями, покращенням морфоімунологічної діагностики та впровадженням оцінки метаболічної активності пухлини за допомогою ПЕТ, поєднаної з КТ. Близько 80% пацієнтів з ЛХ можуть бути виліковані при отриманні хіміотерапії та/або променевої терапії, однак близько у 5–10% випадках може бути відмічена рефрактерність до 1-ї лінії терапії. Крім того, у 8–30% пацієнтів після досягнення повної ремісії може розвинути рецидив захворювання. У хворих, в яких встановлено резистентність до лікування або виник рецидив після 1-ї лінії терапії, можна відмітити значно несприятливіший прогноз. Первинну рефрактер-

ність ЛХ визначають при регресі захворювання менш, ніж на 50% після 4–6 циклів антрацикліновмісної хіміотерапії, прогресуванні захворювання під час індукційної терапії та протягом 90 днів після завершення 1-ї лінії лікування. Рецидив захворювання визначається при його розвитку у хворого у період менше, ніж через 12 міс (ранній рецидив) чи більше, ніж 12 міс (пізній рецидив) з моменту ремісії (Ansell S.M. et al., 2016). Проте результати лікування рефрактерної ЛХ менш сприятливі, ніж результати лікування рецидиву. За даними V. Vonfante та співавторів (1997), виживаність пацієнтів з рефрактерною ЛХ протягом 8 років спостереження становить тільки 8%. Однак у пацієнтів, в яких доступна ауто-ТГСК, виживаність хворих наближається до 50% (Moskowitz C.H. et al., 2004). Так, у 2 рандомізованих дослідженнях зафіксовано, що ауто-ТГСК здатна поліпшити виживаність без прогресування (ВБП) пацієнтів порівняно з традиційною хіміотерапією 2-ї лінії (Linch D.C. et al., 1993; Schmitz N. et al., 2002). Ауто-ТГСК є ефективною близько у 70% пацієнтів з 1-м пізнім рецидивом, <40% із раннім 1-м рецидивом, 25–35% хворих з первинно-прогресуючою або рецидивною ЛХ високого ризику. Більшість рецидивів після трансплантації розвиваються протягом 1–2 років, при цьому, якщо рецидив виникає після трансплантації, медіана виживаності становить менше, ніж 12 міс (Schmitz N. et al., 2002). Під час планування ауто-ТГСК необхідно також враховувати фактори ризику прогресування захворювання, до яких належать: IV стадія захворювання на ЛХ, час до рецидиву <3 міс, статус згідно зі Шкалою функціонального стану онкологічного хворого Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) >1, наявність пухлини розміром >5 см при рецидиві та відсутність відповіді на терапію «порятунку» (Brockelmann P.I. et al., 2017). Перед ауто-ТГСК хворому призначають сальваж-терапію, метою якої є досягнення повної метаболічної відповіді без індукції її токсичного впливу на кістковий мозок, що може призвести до порушення колекції стовбурових клітин. Традиційними схемами цього лікування є використання хіміотерапії на основі препаратів платини або гемцитабіну або призначення імунотерапії. У подальшому пацієнтам, які досягли часткової або повної відповіді, за даними ПЕТ, проводять ауто-ТГСК з наступним отриманням підтримуючого лікування брентуксимабом ведотином або консолідацією променевої терапії.

Отже, ауто-ТГСК залишається основним методом лікування хворих на рецидивну/рефрактерну (р/р) ЛХ, тому цій групі хворих варто рекомендувати раннє направлення до медичного центру, який має досвід ауто-ТГСК.

Про ускладнення перебігу лімфопроліферативних захворювань на прикладі розвитку нейропатій розповіла лікар-невролог відділення нейрореабілітації КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» Людмила Іванівна Гаштур.



Периферичні нейропатії розвиваються у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями на різних стадіях захворювання та при різних умовах. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я виділяють декілька ступенів токсичної нейропатії, ознаки яких варіюють від відсутності симптомів до розвитку стійкої втрати чутливості та виражених парезів зі стійкими функціональними порушеннями та/або тяжкою вегетативною нейропатією. Перед початком комплексу діагностичного обстеження хворого лікарю варто визначити тип ураження нервової системи. При аксональному або демієлінізуючому симетричному або асиметричному ураженні хворому проводять електро-нейроміографію, а при вогнищевому — нейровізуалізацію. Аналіз спинномозкової рідини призначають при імуніо-посередкованих захворюваннях нервової системи (наприклад синдромі Гієна — Барре) та підозрі на ураження оболонки головного та спинного мозку. У рідкісних випадках може бути розглянуто проведення біопсії нерва.

На початку лікування нейропатії варто встановити етіологію її розвитку. Важливим є проведення диференційної діагностики нейропатії, зумовленої хіміотерапією, з іншими причинами розвитку цього захворювання, що необхідно для розв'язання питання про необхідність корекції протипухлинного лікування. Симптоми нейропатії можуть прогресувати при системному застосуванні хіміотерапії, тому необхідно проводити ретельний моніторинг та оцінку стану пацієнта під час кожного введення нейротоксичних препаратів. Якщо причиною нейропатії є онкологічне захворювання, то необхідно призначити терапію основного захворювання із забезпеченням контролю над пухлиною для стабілізації та зменшення вираженості нейропатичних станів. Сьогодні не існує схваленого ефективного лікування та профілактики токсичної нейропатії, тому переважно призначають симптоматичне лікування селективними інгібіторами захоплення серотоніну, протисудомними препаратами, трициклічними антидепресантами, опіоїдами та місцевим лікуванням. При функціональних порушеннях важливе місце належить реабілітації.

Отже, наявність нейропатії негативно впливає на якість життя хворих, тому зменшення її вираженості у пацієнтів має важливе значення в досягненні успіхів у протипухлинному лікуванні.

Супровідну терапію специфічних ускладнень при лікуванні таргетними лікарськими засобами висвітлив **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.**

Новим методом лікування є імунотерапія, найпоширенішими групами представників яких є анти-CTLA-4 та анти-PD-1/PDL-1, при застосуванні яких також можливо відмічати ПЕ. В основі механізму їх дії лежить розвиток аутоімунних реакцій, які зумовлює дисрегуляція імунної системи пацієнта, що супроводжується розвитком надмірної імунної відповіді нормальних органів та тканин організму людини внаслідок впливу імунних інгібіторів контрольних пунктів (Kim K.W. et al., 2013; Dillard T. et al., 2010). Розвиток імуніо-посередкованих ПЕ може впливати практично на всі системи організму людини, однак найчастіше цей тип ПЕ впливає на шкіру, ендокринну систему, шлунково-кишковий тракт та легені. Рідше можуть виникати неврологічні, офтальмологічні, серцево-судинні, гематологічні та ниркові ПЕ (Daniels G.A. et al., 2019). При порівнянні профілю токсичності стандартної хіміотерапії та імунотерапії відомо, що при отриманні хіміотерапії майже у всіх хворих виникають ПЕ порівняно з імунотерапією, при якій у більшості пацієнтів не розвиваються ускладнення. При хіміотерапії можуть уражатися декілька органів (наприклад шлунково-кишковий тракт, кістковий мозок), а при імунотерапії — будь-який орган.

Метааналіз Т.Ф. Nishijima та співавторів (2017) виявив, що при імунотерапії виявляють меншу кількість загальних ПЕ, рідше розвиваються ПЕ високого ступеня тяжкості та пацієнти рідше припиняють лікування порівняно з хіміотерапією. При цьому частіше ПЕ виникають при отриманні анти-CTLA-4, ніж при анти-PD1/PDL1 (Mishot J.M. et al., 2016). Летальні випадки, пов'язані з отриманням імунотерапії, траплялися рідше, ніж при хіміотерапії, та в основному супроводжувалися розвитком коліту, пневмонії та гепатиту. Небезпечним ускладненням є розвиток міокардиту, при якому смертність сягає близько 50% (Wang D.Y. et al., 2018). Тому основним принципом ведення хворих, які отримують імунотерапію, є постійний контроль за станом пацієнта та надання невідкладної допомоги хворому за потреби. При отриманні пацієнтами імунотерапії варто регулярно моніторувати показники загального аналізу крові, функцію щитовидної залози, печінки та впродовж кожних 6–12 тиж протягом 6 міс після лікування. Рівень адренкортикотропного гормону та кортизолу потрібно контролювати у хворих із втомою і неспецифічними симптомами. Частота тестування при спостереженні повинна коригуватися відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування. Призначення кортикостероїдів переважно ефективно в лікуванні імунозалежних ПЕ та рекомендується при розвитку ПЕ III–IV ступенів тяжкості та при тривалому перебігу ПЕ II ступеня тяжкості (Weber J.S. et al., 2015).

Так, при імунотерапії кількість ПЕ є нижчою порівняно з хіміотерапією, проте така група хворих потребує ретельного моніторингу їх стану.

Отже, на шляху ефективного лікування онкогематологічних захворювань існує безліч перешкод, починаючи від розвитку рецидивів та рефрактерності до появи ознак небажаних ПЕ. Проте науковці світу та України продовжують активно працювати над розробкою нових та вдосконаленням існуючих стратегій терапії, що в майбутньому сприяє підвищенню рівня виживаності та якості життя онкогематологічних пацієнтів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases

Resume. During the last decades, the significant progress in the world in the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases was found. Therefore, highlighting the latest achievements in oncohematology on scientific and practical events is extremely important for the Ukrainian medical community. In the light of the 15th scientific and practical conference with international participation «Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases», leading experts talked about the most significant difficulties in managing cancer patients, especially the group of patients with relapsed and refractory disease. Scientists have also focused on other barriers to the effective treatment of oncological diseases, in particular the occurrence of adverse effects, which must be promptly diagnosed and treated, as their progression can lead to the withdraw of therapy.

Key words: lymphoproliferative diseases; side effects; chemotherapy; neuropathy; immunotherapy.

Новий етап у персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на виліковування. Частина 1

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048

23 червня 2023 р. відбулася Національна науково-практична конференція «Новий етап в персоналізованій терапії раку грудної залози: шанс на виліковування», в якій взяли участь провідні лікарі-мамологи, хіміотерапевти та клінічні онкологи з найбільших міст нашої країни — Києва, Дніпра, Харкова, Львова, Одеси. Вступним словом щодо важливості обговорюваної теми відкрив конференцію Микола Федорович Анікусько, кандидат медичних наук, завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру.

Ключові слова: рак грудної залози; BRCA; PARP-інгібітори; олапариб.

Першою учасницею заходу заслухали доповідь **Наталії Миколаївни Отченаш**, хіміотерапевта, лікаря вищої категорії із 20-річним стажем, завідувачки відділення хіміотерапії Обласного центру онкології, м. Харків, присвячену мутаціям гена *BRCA*, асоційованим із розвитком різних типів раку.

У результаті комплексного геномного профілювання виявлено понад 200 тис. пухлин різних локалізацій, при цьому у 4,7% з них були мутації в генах *BRCA1* та/або *BRCA2*. За результатами дослідження встановлено, що саме мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* найчастіше відповідають за схильність до розвитку спадкового раку грудної залози (РГЗ). Частота цих мутацій може варіювати в межах від 5% до 20% серед пацієнтів, що мають РГЗ у сімейному анамнезі.

Відомо, що частота мутацій *BRCA1/2* залежить від молекулярного підтипу РГЗ. Найчастіше їх виявляють при тричі негативному РГЗ (ТНПГЗ), але оскільки загалом пацієнтів з ТНПГЗ порівняно невелика кількість, то за абсолютними показниками (кількістю пацієнтів з мутацією *BRCA*) провідні позиції матиме HR-позитивний, HER2-негативний РГЗ.

Пацієнти з РГЗ, асоційованим з мутаціями в генах *BRCA*, становлять унікальну популяцію пацієнтів, які мають відмінності в характеристиках пухлини порівняно зі спорадичною популяцією. Такі генетично-асоційовані пухлини грудної залози характеризуються швидким темпом росту та високою проліферативною активністю. Зафіксовано, що у носіїв мутацій у генах *BRCA* час подвоєння розміру пухлини менший майже у 2 рази порівняно з пацієнтами, у яких таку мутацію не виявлено (45 та 84 дні відповідно, $p=0,048$), тобто пухлина зростає у 2 рази швидше.

У пацієнтів з РГЗ та мутаціями в генах *BRCA*, як правило, відмічають інші патологічні та клінічні характеристики пухлини порівняно з популяцією пацієнтів без мутацій у генах *BRCA*. Зокрема, аналіз французької бази даних пацієнтів із РГЗ виявив, що у пацієнтів з мутаціями в генах *BRCA* частіше виникають вогнища метастазування (83%) порівняно з пацієнтами без *BRCA*-мутацій або пацієнтами, яким не проводили тестування ($p=0,008$). Також високий рівень проліферації Ki-67 був статистично достовірно пов'язаний з наявністю у пацієнтів мутацій генів *BRCA*. Пацієнти з гермінальними мутаціями *BRCA* були молодшого віку на момент встановлення діагнозу, ніж ті, у кого виявлено спорадичне захворювання.

Саме вік на момент встановлення діагнозу, а не група ризику чи менопаузальний статус, був єдиним фактором швидкості росту пухлини в багатофакторному аналізі. Середній темп зростання пухлини сповільнювався наполовину в кожній наступній старшій віковій групі з періодом у 10 років.

Пацієнти з РГЗ та гермінальними мутаціями *BRCA* мали вищий ризик розвитку контрлатерального рецидиву після органозберігаючих операцій порівняно із пацієнтами з РГЗ без відповідних мутацій. Так, імовірний ризик контрлатерального рецидиву через 15 років після органозберігаючих операцій для пацієнтів з РГЗ та мутаціями генів *BRCA* становив більше, ніж 40%, проти 6%, виявлених у дослідженнях для пацієнтів без таких мутацій.

Також пацієнти з РГЗ та мутаціями генів *BRCA* більш схильні до метастазів у головний мозок порівняно зі спорадичною популя-

цією. При цьому прогноз перебігу захворювання несприятливий, а загальна виживаність (ЗВ) становить 7 міс з моменту метастазування в головний мозок у пацієнтів з інвазивним РГЗ I–III стадій з мутаціями в генах *BRCA*.

Зростання ризику метастазування в центральну нервову систему (ЦНС) характерно як для пацієнтів з мутаціями *BRCA1*, так для пацієнтів з *BRCA2*, які в 53% та 25% випадках відповідно мають метастатичне ураження ЦНС. Це ще раз підтверджує, що пацієнти з гермінальними мутаціями в генах *BRCA* — це окрема група пацієнтів, які часто мають агресивну форму перебігу захворювання.

Підбиваючи підсумки, доповідачка узагальнила ключові характеристики пацієнтів з РГЗ та мутаціями генів *BRCA*. У середньому такі пацієнтки на 20 років молодші на момент встановлення діагнозу порівняно із загальною групою пацієнтів з РГЗ. Частота метастатичного ураження ЦНС в якості 1-го рецидиву може бути до 40 разів вища порівняно з пацієнтами, що не є носіями мутацій *BRCA*. Крім цього, такі хворі мають значний ризик розвитку первинного раку яєчника порівняно із загальною популяцією, а також вищий ризик рецидиву контрлатерального РГЗ порівняно з пацієнтами, які не є носіями мутацій *BRCA*.

Доповідачка навела приклад клінічного випадку, коли пацієнтка віком 35 років з 11.2017 р. отримує лікування від РГЗ, прийом олапарибу триває 2 роки, ЗВ сягає 68 міс.

Ефективність застосування олапарибу у пацієнок із HER2-негативним метастатичним РГЗ (мРГЗ) з гермінальними мутаціями в генах *BRCAm* вивчалася в дослідженнях OlympiAD та LUCY. OlympiAD — відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження фази III, в якому вивчалася застосування олапарибу в якості монотерапії порівняно з хіміотерапією у пацієнок з HER2-негативним мРГЗ з gBRCAm. Дослідження LUCY, що проводилося в умовах реальної клінічної практики, — відкрите непорівняльне багатоцентрове дослідження фази III, де вивчалася клінічна ефективність монотерапії олапарибом у пацієнок з HER2-негативним мРГЗ з гермінальними мутаціями генів *BRCA*. Результати дослідження LUCY підкреслюють більшу клінічну користь за показником ЗВ у пацієнок з *BRCAm*-асоційованим HER2-мРГЗ, які отримували олапариб в 1-й лінії терапії порівняно з подальшими лініями лікування. У дослідженні LUCY клінічний ефект олапарибу зафіксований у пацієнок з HR+ HER2-статусом та статусом ТНПГЗ (когорта з гермінальними мутаціями *BRCA*), що узгоджується з результатами дослідження OlympiAD. За даними OlympiAD встановлено, що при застосуванні олапарибу частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) підвищилася вдвічі порівняно із застосуванням хіміотерапії у пацієнтів із HER2-негативним мРГЗ з гермінальною мутацією в генах *BRCA1/2*. ЧОВ у пацієнок залежно від локалізації метастазів дещо відрізнялася. Так, при метастазуванні в мозок/ЦНС ЧОВ становила 64,7% для групи, що отримувала олапариб, та 20% — для групи хіміотерапії. Аналогічну картину відмічено і в групі метастазів у легені/плевру, де відповідні показники ЧОВ становлять 61,2% та 22,2% на користь олапарибу.

Варто відмітити, що 9% пацієнтів у групі олапарибу та 0% у контрольній групі продовжували терапію в межах дослідження OlympiAD понад 3 роки. Медіана тривалості терапії

в групі олапарибу була більш ніж вдвічі вищою порівняно з групою хіміотерапії — 8,3 та 3,5 міс відповідно.

Також у дослідженні OlymriAD доведено прийнятний профіль безпеки олапарибу у пацієнток із HER2-негативним мРГЗ із гермінальною мутацією в генах *BRCA1/2*. До найчастіших побічних явищ, що відзначалися в групі олапарибу, належать нудота, анемія, блювання та загальна слабкість. Усі ступені тяжкості побічних ефектів виявлено у $\geq 10\%$ пацієнтів, тяжкі побічні ефекти (ступінь ≥ 3) у $\geq 2\%$ пацієнтів.

У висновках доповідачка підкреслила, що пацієнтам, у яких можна розглянути лікування PARP-інгібітором, слід запропонувати генетичне тестування для виявлення патогенних варіантів мутацій у генах *BRCA1/2* незалежно від віку, сімейного анамнезу або підтипу РГЗ. РГЗ з наявністю гермінальної мутації в генах *BRCA1/2* — специфічне захворювання, знання його особливостей надає можливість визначити оптимальний варіант терапії. Якщо пацієнт має РГЗ та мутації в генах *BRCA*, а PD-L1 негативна, кращим варіантом є PARP-інгібітори. Результати реальної клінічної практики в дослідженні LUCY демонструють більшу клінічну користь за показником медіани ЗВ у пацієнтів з HER2-мРГЗ з мутаціями в генах *BRCA*, які отримували олапариб як терапію 1-ї лінії порівняно з подальшими лініями терапії. Так, показник медіани ЗВ для дослідження LUCY становить 27,4 міс, а для OlymriAD — 22,6 міс.

Доповідачка вважає, що олапариб — це стандарт терапії поширеного РГЗ з мутаціями в генах *BRCA*, з профілем безпеки, який не має аналогів.

Конференцію продовжила Анна Василівна Хмель, провідний онколог клініки «Спеціалізований мамологічний центр», м. Київ, з доповіддю на тему «Персоналізована терапія метастатичного BRCAm-асоційованого РГЗ. Який PARP-інгібітор обрати?». Доповідачка представила на розгляд аудиторії порівняльний аналіз досліджень OlymriAD та EMBRACA. А. Хмель нагадала, яким був дизайн дослідження OlymriAD, а саме, що це було відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження III фази з порівняння ефективності та безпеки монотерапії олапарибом зі стандартом лікування на основі вибору лікарем капецитабіну, вінорельбіну або ерибуліну у пацієнтів з мРГЗ та мутаціями *gBRCA1/2*. У ньому взяли участь 302 пацієнти, які були рандомізовані у співвідношенні 2:1.

Дослідження EMBRACA — це відкрите рандомізоване дослідження фази з порівнянням безпеки та ефективності талазопарибу з терапією на вибір лікаря (ТВЛ) у пацієнтів із поширеним РГЗ та гермінальною мутацією в генах *BRCA*. У дослідження залучено 431 учасник, що рандомізовані у 2 групи у співвідношенні 2:1.

При порівнянні клініко-демографічних характеристик пацієнтів, які взяли участь у дослідженні EMBRACA і OlymriAD, виявлено, що у дослідженні OlymriAD була більша частка пацієнток із поширеним РГЗ, які отримували терапію 1-ї лінії (38,7% порівняно з 28,8%). Варто зазначити, що пацієнти, які отримували досліджувану терапію в 1-й лінії поширеного РГЗ, можуть краще відповідати на терапію порівняно з пізнішими лініями. Крім того, у EMBRACA включено пацієнтів з місцево-поширеним захворюванням (5,6%), на відміну від дослідження OlymriAD, у якому такі пацієнти відсутні. У пацієнток із меншою поширеністю захворювання може бути ймовірніше досягнення кращих результатів. Можна припустити, що у пацієнток у дослідженні EMBRACA наявна пізніша стадія захворювання, і тому вони можуть відмічати більш виражений ефект від лікування як у досліджуваній, так і у контрольній групі.

У дослідженні EMBRACA було менше пацієнтів із вісцеральними метастазами порівняно з OlymriAD (70% проти 82%). Варто також підкреслити, що у дослідженні EMBRACA встановлено більшу кількість випадків виходу пацієнтів із дослідження у групі ТВЛ із причин, не пов'язаних із прогресуванням захворювання. Так, можливе зниження надійності результатів у групі ТВЛ, тому що майже 44% пацієнток цієї групи вибули з дослідження EMBRACA із причин, не пов'язаних із прогресуванням захворювання, побічними явищами або летальним наслідком. А. Хмель

звернула увагу на те, що оскільки прямі порівняльні дослідження цих лікарських засобів не проводилися, недоцільно здійснювати будь-які порівняння та/або робити висновки, оскільки дизайн дослідження, демографічні та інші критерії могли дещо відрізнитися.

Надалі доповідачка представила порівняльні результати наведених досліджень. Терапія олапарибом поліпшила виживаність без прогресування (ВБП) на 67% із 4,2 до 7 міс порівняно із ТВЛ (ВР=0,58; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,43–0,80; $p=0,001$). Натомість терапія талазопарибом поліпшила ВБП на 54% із 5,6 до 8,6 міс порівняно із ТВЛ (ВР=0,54; 95% ДІ 0,41–0,71; $p=0,001$). У дослідженні OlymriAD при застосуванні олапарибу прогресування захворювання чи смерть зафіксовано у 79,5 та 73,2% пацієнтів відповідно.

У дослідженні EMBRACA аналогічні показники становили 65 та 58% пацієнтів.

Медіана часу до відповіді у дослідженні OlymriAD становила 47 днів у групі пацієнтів, що отримували олапариб, порівняно із 45 днями у групі ТВЛ. Аналогічні показники у дослідженні EMBRACA сягали 78 днів у групі талазопарибу та 51 день у групі ТВЛ.

Дослідження OlymriAD не мало достатньої потужності для виявлення можливих відмінностей за ЗВ у досліджуваних підгрупах. У дослідженні EMBRACA відмічено зівставний рівень ЗВ при застосуванні талазопарибу та ТВЛ на рівні 75%.

Показники ЗВ у разі застосування препарату олапариб як 1-ї лінії терапії мРГЗ фіксують зниження ризику летального випадку на 46%, а 41% пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу мРГЗ, були живими через 3 роки порівняно з 13% пацієнтів із групи ТВЛ.

Через розвиток побічних реакцій при застосуванні талазопарибу в дослідженні EMBRACA у 60,1% випадків пацієнти були змушені перервати терапію, у той час як у дослідженні OlymriAD при застосуванні олапарибу — лише у 36,1% випадків. Зниження дози лікарського засобу відбувалося у 52,4% пацієнтів у дослідженні EMBRACA в групі талазопарибу та у 25,4% випадків у дослідженні OlymriAD при застосуванні олапарибу.

Профілі побічних явищ у дослідженнях EMBRACA і OlymriAD містять як гематологічні побічні явища, так і нудоту, блювання, діарею, втому, артеріальну гіпертензію та ін.

Доповідачка акцентувала увагу на тому, що саме олапариб — це стандарт терапії BRCA-асоційованих пухлин поширеного РГЗ із профілем безпеки, що не має аналогів, а також поділилася клінічним випадком, в якому відмітила ефективність застосування олапарибу.

У січні 2019 р. до доповідачки звернулася пацієнтка віком 39 років, що мала необтяжений генетичний анамнез. Проведена мамографія підтвердила ознаки мультицентричного раку лівої грудної залози. Результати трепанбіопсії пухлини лівої грудної залози дозволили діагностувати помірнодиференційовану інвазивну карциному люмінального В типу (ER+ 100%, PR + 20%, HER-2/neu (0) статус негативний, 40% — Ki-67).

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної, черевної порожнини та малого таза з контрастним підсиленням виявила КТ-ознаки багатовузлового утворення лівої грудної залози з ураженням аксиллярних лімфовузлів ліворуч.

Встановлено діагноз «помірнодиференційована інвазивна карцинома лівої грудної залози, T2 N1 MO. Es 100%, Pr 20%, HER-2/neu-, Ki-67 — 40%».

Із січня до липня 2019 р. пацієнтка отримувала неоад'ювантну поліхіміотерапію (НАПХТ) за схемою АС (доксорубіцин + ендоксан) + 12 введень паклітакселу 80 мг/м² + карбоплатин АUC 5, 4 курси 1 раз на 21 день. На фоні проведеного лікування виявлено позитивну динаміку у вигляді зменшення розмірів утворень лівої грудної залози.

У серпні того ж року методом ПЛР виявлено гермінальну мутацію *BRCA1* та проведено радикальну мастектомію за Мадденом зліва.

У вересні—жовтні 2019 р. пацієнтка отримала курс дистанційної променевої терапії на грудній клітці справа.

Із жовтня 2019 р. призначено гозерелін 10,8 мг, який пацієнтка приймає і наразі. Від профілактичного видалення яєчників тимчасово відмовилася. 3 листопада 2019 р. до лютого 2022 р. у пацієнтки застосовано тамоксифен 20 мг/добу.

У серпні 2021 р. пацієнтка отримала травму нижньої кінцівки: субкапітальний перелом шийки стегнової кістки, у зв'язку з чим були виконані тотальна артропластика кульшового суглоба, одностороннє та тотальне безцементне ендопротезування правого кульшового суглоба.

У грудні 2021 р. виявлено метастази в кістки скелета. Із січня 2022 р. пацієнтка почала приймати золедронову кислоту 4 мг 1 раз на 28 днів.

Враховуючи продовження хвороби та виявлення гермінальної мутації *BRCA1*, рекомендовано на вибір олапариб у дозі по 300 мг 2 рази/добу (добова доза 600 мг) або талазопариб 1 мг/добу. Із лютого 2022 р. пацієнтка почала приймати талазопариб 1 мг/добу.

Через 10 днів застосування препарату з'явилися скарги на втрачену слабкість, нудоту, блідість шкірних покривів. За результатами лабораторних досліджень, зафіксовано відхилення від норми: гемоглобін — 78 г/л, моноцити — 18%, лейкоцити — 1,72, нейтрофіли — 24. Проведено симптоматичне лікування та зроблена 1-ша корекція дози — її знизили до 0,75 мг/добу. Стан пацієнтки не поліпшився. У зв'язку з повномасштабним вторгненням в Україну пацієнтка покинула Україну та тимчасово переїхала до Польщі.

Після огляду європейських колег пацієнтці провели 2-гу корекцію дози, знизивши її до 0,50 мг/добу, але вираженість анемії продовжувала збільшуватися.

3 травня 2022 р. ухвалено рішення відмінити прийом талазопарибу і почати лікування олапарибом у дозуванні по 300 мг 2 р/добу. Протягом 2 тиж стан пацієнтки нормалізувався, поліпшилися показники крові, підвищився гемоглобін.

3 травня 2022 р. до сьогодні пацієнтка отримує олапариб 600 мг/добу та золедронову кислоту 4 мг 1 раз на 28 днів. Терапія олапарибом триває 13 міс.

Відповідно до досліджень, проведених у Польщі в травні 2023 р., відмічено стабілізацію процесу щодо метастазів у кістки скелета, нових метастатичних уражень не виявлено.

Підсумовуючи, Анна Василівна підкреслила, що у пацієнтів із РГЗ *BRCAm*-тестування має проводитися до початку лікування, оскільки молекулярно-генетичне тестування є обов'язковим для ухвалення рішень щодо терапії РГЗ. Зі свого боку, PARP-інгібітори відіграють ключову роль у терапії пацієнтів із HER2-негативним РГЗ із мутацією гена *BRCA* та підвищують ВБП та ЧОВ порівняно з хіміотерапією. Основні відмінності інгібіторів PARP пов'язані з профілем їх побічних дій.

Наступною учасники заходу заслухали доповідь **Ярослава Васильовича Шпарика**, кандидата медичних наук, завідувача хіміотерапевтичного відділення Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру на тему «Новий підхід у таргетній терапії раннього *BRCAm*-асоційованого РГЗ: чи є шанс на вилікування?». Спочатку спікер акцентував увагу на українських епідеміологічних даних, які свідчать, що у більшості пацієнтів РГЗ діагностують на ранній стадії (67%).

Більш ніж у 10% пацієнтів з HR-позитивним HER2-негативним неметастатичним РГЗ з 2–4 ураженими лімфовузлами рецидив виникає протягом 3 років після лікування. ЗВ через 3 роки становить лише ~75% у пацієнтів з ТНРГЗ із ураженням ≥ 4 лімфовузлів.

У пацієнтів з великою кількістю уражених лімфовузлів відзначається вищий ризик смертності. Так, відношення ризиків для смертності порівняно з N0, прийнятого за 1,00, становить для N1 (2–3 уражених лімфовузлів) 2,63, для N2 (4–9 уражених лімфовузлів) — 3,54, для N3 (2–10 уражених лімфовузлів) — 6,10. У пацієнтів із HR-позитивним/HER2-негативним РГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді, ризик рецидиву захворювання або смерті на 51% вищий, ніж у пацієнтів із повною патоморфологічною відповіддю. Кореляція між досягненням повної патоморфологічної відповіді та віддаленими результатами при HR-

позитивному РГЗ виражена менше, ніж при ТНРГЗ. У близько 40% пацієнтів із ТНРГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії, протягом 3 років виникає рецидив захворювання. У пацієнтів, які не досягли повної патоморфологічної відповіді, ризик рецидиву в 5–6 разів вищий, ніж у пацієнтів із повною патоморфологічною відповіддю. Після прогресування з появою віддалених метастазів можливість повного вилікування від захворювання мало ймовірна. Тож на підставі певних клінічних і патоморфологічних характеристик пацієнта можна віднести до групи високого ризику, яка характеризується підвищеною ймовірністю розвитку віддалених метастазів протягом кількох років після початкового лікування.

До такої групи відносять пацієнтів із HR-позитивним/HER2-негативним РГЗ і наявністю ≥ 4 метастатичних лімфовузлів, яким здійснено хірургічне лікування й ад'ювантну хіміотерапію, при цьому пацієнти повинні мати ≥ 3 балів за шкалою CPS & EG, яка є актуальним інструментом для оцінки прогнозу раннього РГЗ після неoad'ювантної хіміотерапії; до груп ризику також належали пацієнти з ТНРГЗ із метастазами в пахвових лімфовузлах (N2) із будь-якими розмірами пухлини або без метастазів у пахвових лімфовузлах з розмірами пухлини > 2 см, яким проведено хірургічне лікування й ад'ювантну хіміотерапію; пацієнтів з ТНРГЗ, у яких не було досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії.

Так, пацієнти з неметастатичним РГЗ та підвищеним ризиком рецидиву після проведення первинного лікування потребують призначення препаратів із хорошою переносимістю для посилення та подовження лікування вже на етапі ад'ювантної терапії з можливістю повного вилікування.

Пацієнти з РГЗ з *BRCAm* мають більш агресивні характеристики пухлини, ніж пацієнти зі спорадичним раком за такими показниками, як вік на момент діагностування, ступінь диференціювання пухлини, частота метастазування в ЦНС, контрлатеральний/іпсилатеральний рецидив, розвиток другого раку.

Тож виявлення гермінальних мутацій генів *BRCA1/2* суттєво впливає на стратегію лікування пацієнтів з раннім РГЗ. Статус генів *BRCA* допомагає в ухваленні рішень про обсяг хірургічного втручання та вибір препаратів хіміотерапії, а також про застосування таргетної терапії олапарибом вже на етапі ад'ювантного лікування.

Існують міжнародні рекомендації щодо підходів до тестування генів схильності до РГЗ, які визначають групи високого ризику (NCCN Guidelines Version 1.2023 Hereditary Cancer Testing Criteria). Стосовно раннього РГЗ, тестування клінічно показано в таких групах високого ризику: пацієнтам віком менше 50 років; будь-якого віку при ТНРГЗ, а також за наявності історії сімейної або персональної онкологічної патології. Проведення тестування важливе для ухвалення рішення щодо системного лікування інгібіторами PARP для метастатичного РГЗ, зокрема щодо ад'ювантної терапії олапарибом у пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу. Для пацієнтів з поширеним РГЗ результати тестування *BRCA* дають інформацію для вибору стратегії лікування, що і визначає необхідність проведення цього тестування на початковому етапі при встановленні діагнозу.

Доповідач навів приклади застосування олапарибу в низці досліджень. Так, OlupriA — це дослідження фази III з оцінки олапарибу порівняно з плацебо як ад'ювантної терапії при HER2-негативному РГЗ з мутаціями в генах *BRCA1/2* та високим ризиком розвитку рецидиву.

До хворих з високим ризиком розвитку рецидиву належать наступні групи:

- пацієнти з HR-позитивним HER2-негативним РГЗ та наявністю ≥ 4 метастатичних лімфовузлів, яким проведено хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію;
- особи з HR-позитивним HER2-негативним РГЗ, у яких не досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хіміотерапії та оцінка за шкалою CPS+EG становила ≥ 3 бали;

- пацієнти з ТНРГЗ з метастазами в пахвових лімфовузлах або без метастазів, але з розмірами пухлини 2 см, яким проведено хірургічне лікування та ад'ювантну хімотерапію;
- особи з ТНРГЗ, у яких не досягнуто повної патоморфологічної відповіді після неoad'ювантної хімотерапії.

Отже, критеріями включення в дослідження OlympiA були гермінальні патогенні або ймовірно патогенні мутації гена *BRCA1* або *BRCA2*, РГЗ II–III стадій, HER2-негативний РГЗ (HR-позитивний або ТНРГЗ), завершене первинне комплексне лікування з проведення ≥ 6 циклів неoad'ювантної або ад'ювантної терапії антрациклінами та/або таксанами.

Пацієнтів рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групу, що отримувала плацебо (n=915), та групу, якій призначено олапариб у дозі 300 мг 2 р/добу (n=921).

У якості первинної кінцевої точки обрано виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ), вторинних кінцевих точок — виживаність без віддаленого метастазування (ВБВМ), 3В, *BRCA1/2*-асоційований рак та ін.

За підсумками 3 років спостережень показник ВБВМ становив 7%.

Абсолютна різниця (Δ) 4-річного показника ВБОІЗ між досліджуваними групами становила 7,3% на користь олапарибу (показник 4-річної ВБОІЗ для олапарибу (n=921) сягав 82,7%, для плацебо (n=915) — 75,4%). Результат мав статистичну достовірність та продемонстрував відносне зниження ризику розвитку інвазивного рецидиву або смерті на 37% (ВР 0,63; 95% ДІ: 0,50–0,78, $p < 0,001$) Одночасно із тим, у пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію олапарибом, зафіксовано на 7% менше випадків віддаленого рецидиву або настання смерті через 3 роки порівняно з плацебо.

Важливо зазначити, що за результатами іншого широковідомого рандомізованого дослідження III фази — HERA, в якому брали участь пацієнти з раннім HER2-позитивним РГЗ, застосування трастузумабу в ад'ювантному режимі протягом 1 року мало абсолютну вигоду для пацієнтів щодо ВБОІЗ на рівні 6% на користь трастузумабу порівняно з плацебо. І сьогодні трастузумаб є стандартом лікування пацієнтів із HER2-позитивним РГЗ. Саме тому олапариб, який досяг абсолютної різниці в 7,3% щодо ВБОІЗ проти групи плацебо, також має всі шанси стати стандартом ад'ювантної терапії *BRCAm*-асоційованого раннього HER2-негативного РГЗ після проведення первинного комплексного лікування.

Одним з ключових результатів дослідження OlympiA стало те, що олапариб виявив значущу користь щодо впливу на показник 3В порівняно з плацебо: близько 90% пацієнтів залишилися живими протягом 4 років у групі олапарибу (показник 4-річної 3В для олапарибу (n=921) становив 89,8%, для плацебо (n=915) — 86,4%, абсолютна різниця — 3,4%), що продемонструвало клінічно та статистично значуще зниження ризику настання смерті на 32% (ВР 0,68; 98,5% ДІ: 0,47–0,97, $p = 0,009$). Отже, ад'ювантна терапія олапарибом протягом 1 року значущою мірою знижувала ризик розвитку ВБОІЗ — на 37% протягом 4 років спостереження та сприяла збільшенню тривалості життя пацієнтів і зниженню ризику смерті на 32%.

Частоту других первинних видів раку, не пов'язаних із грудною залозою (наприклад раку яєчника), виявлено вдвічі нижчою у пацієнтів, які отримували олапариб, порівняно з плацебо. Віддалений рецидив був найчастішою подією, включеною до первинної кінцевої точки на момент обох проміжних аналізів дослідження.

Побічні явища будь-якого ступеня тяжкості становили $\geq 10\%$. Профіль побічних ефектів олапарибу був зівставним із результатами раніше проведених досліджень і 1-го проміжного аналізу. До найчастіших побічних явищ терапії олапарибом належали нудота, втома, анемія, блювання та інші, які виникли принаймні у 10% пацієнтів та піддавалися корекції.

Доповідач навів клінічний випадок, що демонструє можливість застосування олапарибу. За медичною допомогою звернулася пацієнтка 1988 р.н.

У серпні 2020 р. у неї виявлено новоутворення нижнього квадранта правої грудної залози.

Виконана трепанбіопсія новоутворення, яка підтвердила злоскісне новоутворення. Імуногістохімічним дослідженням встановлено, що пухлина характеризується наступними показниками: ER (24%); PR (2%); Her-2 neu (–); Ki-67 (22,0%). У вересні 2020 р. виконані підшкірна двобічна мастектомія, біопсія сторожового лімфатичного вузла, двобічна мамопластика. Патоморфологічний висновок підтвердив інфільтративну протокову карциному мікропапілярної будови з ділянками слизоутворення та вогнищами протокової карциноми *in situ* на фоні фіброзної мастопатії з вогнищами лімфоклітинної інфільтрації у правій грудній залозі. Ступінь диференціювання становив G2.

У жовтні 2020 р. встановлено діагноз — рак правої грудної залози рT1pN0pM0 G2, I стадія, 2-га клінічна група, та призначено ад'ювантну гормональну терапію (тамоксифен 20 мг щоденно, гозерелін 10,8 мг).

У жовтні 2021 р. у пацієнтки діагностовано локорегіонарний рецидив захворювання, у зв'язку із чим виконано повторне висічення ураженої ділянки грудної залози та радикальна аксілярна лімфодисекція.

У 4 з 7 лімфатичних вузлів зафіксовано метастази інфільтративної протокової карциноми 2-го ступеня диференціації з ділянками папілярної будови.

Імуногістохімічне дослідження 2 видалених вогнищ грудної залози виявило:

- ER (96%); PR (20%); Her-2 neu(–); Ki-67 (67,0%);
- ER (90%); PR (1%); Her-2 neu(–); Ki-67 (48,0%).

Також виявлено гермінальну мутацію гена *BRCA1*.

Призначено ад'ювантну хімотерапію АС-Т (доксорубіцин 90 мг + циклофосфамід 900 мг 1 раз на 21 день (4 цикли); потім паклітаксел 260 мг 1 раз на 21 день (4 цикли); виконано 2 з 4 через війну) та променеву терапію. Після чого призначено терапію олапарибом 300 мг 2 р/добу впродовж 1 року.

Пацієнтка отримувала терапію олапарибом з початку лютого 2022 р. Побічним явищем, яке у неї виявлено, відмічено нудоту I ступеня.

Отже, раннє визначення статусу мутацій генів *BRCA1/2* має вирішальне значення при визначенні тактики та для поліпшення віддалених результатів лікування. Дослідження OlympiA є першим дослідженням, в якому продемонстровано клінічні переваги інгібітора PARP (олапарибу) в якості ад'ювантної терапії пацієнтів із *BRCAm*-асоційованим HER2-негативним раннім РМЗ із групи високого ризику. Ад'ювантна терапія олапарибом протягом 1 року статистично значуще знижувала ризик розвитку інвазивного захворювання або смерті на 37% і сприяла збільшенню абсолютної кількості пацієнтів без ознак інвазивного захворювання протягом 4 років на 7,3% порівняно з плацебо. Крім того, ад'ювантна терапія олапарибом зумовила збільшення тривалості життя пацієнтів і зниження ризику смерті на 32%. Профіль безпеки олапарибу був подібний до результатів попередніх досліджень. Більшість відзначених небажаних явищ були I або II ступеня тяжкості та піддавалися корекції.

New stage in personalized breast cancer therapy: a chance for recovery

On June 23, 2023, the National Scientific and Practical Conference «New Stage in Personalized Therapy of Breast Cancer: A Chance for Recovery» took place, with the participation of leading oncologists from the largest cities of our country — Kyiv, Dnipro, Kharkiv, Lviv, and Odessa. The conference was opened with an introductory speech on the importance of the discussed topic by Mykola Fedorovych Anikusko, a candidate of medical sciences and the head of the surgical department at the Kyiv City Clinical Oncology Center.

Key words: breast cancer; *BRCA*; PARP-inhibitors; olaparib.

Євгенія Гончарук

Ant. Burlaka¹, S. Virko², O. Yefimenko¹, S. Zemskov³, Y. Ostapenko,
A. Lukashenko¹, I. Lisnyi¹, L. Babak¹, A. Burlaka⁴

Xanthine oxidase superoxide radicals as a prognostic factors in colorectal cancer metastatic disease

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Kyiv, Ukraine

Received 04.09.2023

Accepted for publication 18.09.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31233

Abstract. Introduction. Obesity is associated with chronic inflammation and colorectal cancer (CRC). In CRC liver metastases and adjacent liver tissue defects are formed in the mitochondrial electron transport chain that causes mitochondrial dysfunction, activation of redox-molecules (superoxide anion (SR), NO) generation sources and matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) activity. Radical oxygen species also take a part in the regulation of the xanthine/xanthine oxidase reaction. In human organs xanthine oxidase (XO) is involved in the pathogenesis of various liver diseases. **The aim of the study.** To determine the state of XO and SR in liver tissue and CRC liver metastases and set the clinical significance of obtained results. **Materials and methods.** The prospective study on 37 CRC patients who underwent the liver resection due metastatic disease has been performed. The rate of SR generation of neutrophils and in the tissue samples, the rate of XO and the activity of MMP-2, MMP-9 in the tissue samples were measured. **Results.** The highest level of XO in CRC patients was detected in metastatic tissue (1.47 ± 0.18 a.u.). The level of XO enzyme in the adjacent tissue (AT) and distant tissue (DT) were 0.38 ± 0.10 a.u. ($p < 0.05$) and 0.19 ± 0.008 a.u. ($p < 0.05$) respectively. A correlation was found between the body mass index (BMI) and amount of XO in DT of the liver $r^2 = 0.64$. The total activity of gelatinases in subgroup of CRC patients with BMI ≥ 25 was found to be significantly higher than in normal body weight patients within the DT (1.52 times; $p < 0.001$), as well as in the AT (1.28 times; $p < 0.001$). High XO levels (HR (95% confidence interval – CI) = 0.002 (2.63 to 15.05) $P = 0.002$) and SR generation levels (HR (95% CI) = 0.01 (2.4 to 10.37) $P = 0.01$) in adjusted liver tissue to metastatic lesions had a negative impact on overall survival rates. **Conclusions.** XO and superoxide radicals can be a new metastatic disease prognostic factors for CRC patients, the latter requiring further randomized trials.

Key words: colorectal cancer; liver metastases; xanthine oxidase; superoxide radicals.

INTRODUCTION

Colon cancer — colorectal carcinoma, CRC is the second most common malignant neoplasm of the gastrointestinal tract that lead to more than 500 000 death every year due to the metastatic disease [1]. In our previous works, we established that in CRC patient liver metastases, liver tissue adjacent to metastasis and taken at a distance from metastasis defects are formed in the mitochondrial electron transport chain that causes mitochondrial dysfunction, activation of redox-molecules (SR, NO) generation sources and MMP-2, -9 activity [2].

XO is an enzyme that is a component of the innate immune system and belongs to the molybdenum hydrolase family. The enzyme found consists of two subunits, one molybdenum cofactor (molybdopterin), flavin adenine dinucleotide (FAD), and 8 iron atoms in the iron-sulfur clusters [2Fe-2S] (Fig. 1). XO in the human body exists in two mutually exchangeable forms and catalyzes the last two stages of purine catabolism, using molecular oxygen or NAD⁺ as electron acceptors. Besides uric acid, a product of XO activity is SR and nitric oxide (NO), which can produce biological effects such as inflammation, endothelial dysfunction, cytotoxicity, mutagenesis, and induction of proliferation. The activity of XO is modulated at the transcriptional and posttranslational levels, and its concentration and activity change significantly in cancer patients [3–5].

In human organs XO is involved in the pathogenesis of various liver diseases [6]. High levels of XO are found in the liver of rats with different injuries caused by ischemia, hypoxia, hypertension, and cholestasis [7]. Ethanol and γ -irradiation cause increased levels of XO in the liver, are responsible for the exacerbation of tissue damage, increased damage to the affected area, as well as damage to other sites of the body [8]. The main role of XO in the human

body is catalyzing transformation from hypoxanthine to xanthine and uric acid by using O₂ in the reactions that are associated with the generation of superoxide and reactive oxygen species, which is an important stage of inflammation through activation of the complement system or modulation of endothelial P-selectin expression on the cell membrane, which can play a crucial role in the initiation and progression of CRC [9]. Over the past three decades obesity became an extremely significant public health challenge. Currently more than 33% of the world's population are overweight or obese [10]. Obesity and related diseases, namely, diabetes mellitus and metabolic syndrome, are associated with chronic inflammation and CRC [11]. Adipose tissue is a dynamic endocrine organ and secretes different proinflammatory cytokines, enzymes, and other factors that activate oxidative stress [12–14]. It is known that MMPs, in particular gelatinases (MMP-2 and -9), play a role in metastatic disease and belong to redox-dependent enzymes, which are regulated by SR and other ROS on levels like synthesis and activation. Due to the fact that ROS take a part in the regulation of MMPs, the xanthine/XO reaction is widely used as a source of exogenous radical oxygen species (ROS) in considering of MMPs.

The aim of the study. To determine the state of XO and SR in liver tissue and CRC liver metastases and set the clinical significance of obtained results.

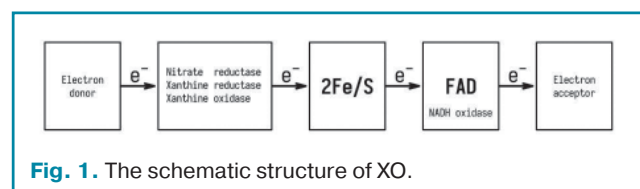


Fig. 1. The schematic structure of XO.

MATERIALS AND METHODS

The prospective study has been performed on 37 CRC patients who were treated in the clinic of the National Cancer Institute (Kyiv, Ukraine). All the patients provided informed consent to participate in the research, which was conducted according to the Helsinki Declaration and Ethics Committee of R.E. Kavetsky IEPOR NAS of Ukraine.

Liver tissue sampling protocol. Metastatic and liver tissues sampling was performed intraoperatively (Fig. 2), about $\sim 0.5 \text{ cm}^3$ normal liver parenchyma was taken on the $\geq 5 \text{ cm}$ distance (DT) from metastatic lesion (basically in the contralateral liver lobe). Rapidly after the end of the liver transection $\sim 0.5 \text{ cm}^3$ adjusted liver tissue (AT) to the metastatic lesion (withing 1 cm of the tumor tissue margin) and $\sim 0.5 \text{ cm}^3$ of the metastatic lesion tissue (MT) was taken. Distant liver tissue samples have been taken withing liver transection period or not far than 1 hour after it.

The average age of 37 CRC patients included in this study was 60 y.o. and 59.5% of them were male. The majority of primary tumors has grown into the outermost layers of the colon or rectum (51.4%) or through it (40.5%). Furthermore, 64.8% of the studied patients have had tumor spread into the regional lymph nodes. Metastatic disease spreading is characterized in the Table. In 94.6% liver parenchyma transection was performed under the Intermittent Pringle maneuver with ischemia duration mean 18.5 min. Chemotherapy before liver

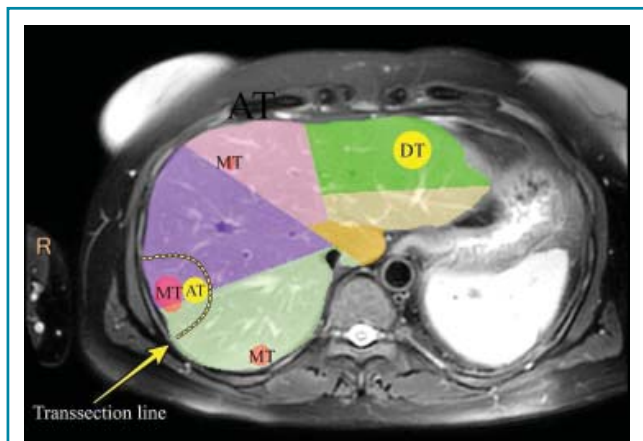


Fig. 2. MRI T2 weighted image imaging and schematic imaging of the live transection line and tissue sampling zone principles. MT — metastatic lesions (red color), AT — adjusted liver tissue (yellow color), DT — normal liver tissue (green color).

Table. General characteristics of the patients

Indicator	Value, n (%)
Age, mean (min.–max.), y.o.	60 (29–74)
Male sex	22 (59.5)
Dissemination status of the primary tumor AJCC 6th:	
pT1–pT3	22 (59.5)
pT4	15 (40.5)
Status of regional lymph nodes:	
pN0	13 (35.2)
pN1–pN2	24 (64.8)
Primary tumor:	
Right colon	5 (13.5)
Left colon	32 (86.5)
Bilobar metastases	11 (29.7)
Extrahepatic disease	2 (5.4)
Lung metastases	3 (8.1)
Number of the resected lesions, median (min.–max.)	6 (1–16)
Intermittent Pringle maneuver applying	35 (94.6)
Warm ischemia, median (min.–max.), (min.)	18.5 (0–75)
Chemotherapy before liver surgery	33 (89.2)
Chemotherapy courses, median (min.–max.)	3 (0–8)
BMI (kg/m²):	
18.5 to 24.9	23 (62.2)
25 to 29.9	9 (24.3)
≥ 30	5 (13.5)
All patients	37 (100.0)

surgery was performed in 89.2%. It was found that 37.8% of patients had BMI more than 24.9 kg/m^2 .

Treatment protocol. Patients received treatment according to approved international standards as well as clinical protocols for the study period from February 2020 to September 2021 [15].

Molecular analysis protocol. The rate of SR generation in mitochondria by NADPH oxidase of neutrophils and tissue samples was determined using a method of EPR and the technology of Spin Traps [16, 17]. The rate of XO in the tissues was determined by the EPR method, and the intensity of the EPR signal, with values of $g=1.97$, on the EPR spectra corresponds to the level of active XO. The state of the intracellular matrix of the liver was assessed by the activity of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and was determined by gelatine zymography in the polyacrylamide gel. The gelatinase activity was expressed in arbitrary units (arb.units) referred to the activity of $1 \mu\text{g}$ of enzyme per 1 g of the tissue in blood serum and in urine — $1 \mu\text{g}$ of enzyme per 1 g of the creatinine [18].

Statistical analysis. Descriptive data are presented with numbers means \pm standard error of mean (SD) and percentages. To identify predictors of survival multivariable analyses was done using the Cox proportional hazards model. The data were statistically processed using the R statistical package and Prism 9.0. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The level of XO enzyme in the AT and DT were $0.38 \pm 0.10 \text{ a.u.}$ ($p < 0.05$) and $0.19 \pm 0.008 \text{ a.u.}$ ($p < 0.05$) respectively. And the highest level of XO in CRC patients were detected in metastatic tissue ($1.47 \pm 0.18 \text{ a.u.}$). Whereas in patients with BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ the XO level in the DT liver increased and was found at $0.27 \pm 0.12 \text{ a.u.}$ ($p < 0.05$). (Fig. 3, 4). A correlation was found between the BMI and amount of XO in DT of the liver $r^2 = 0.64$. Furthermore, in the AT, the XO level was also statistically higher compared to the one in DT (Fig. 4).

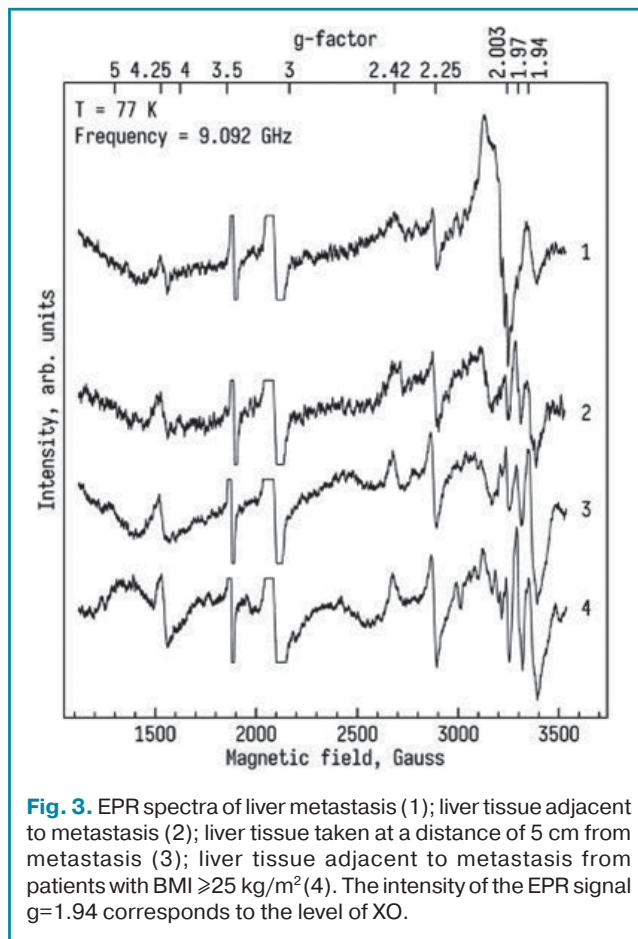


Fig. 3. EPR spectra of liver metastasis (1); liver tissue adjacent to metastasis (2); liver tissue taken at a distance of 5 cm from metastasis (3); liver tissue adjacent to metastasis from patients with BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (4). The intensity of the EPR signal $g=1.94$ corresponds to the level of XO.

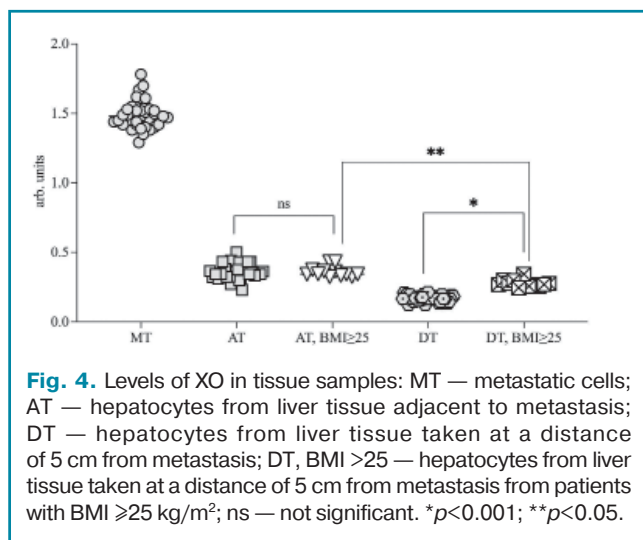


Fig. 4. Levels of XO in tissue samples: MT — metastatic cells; AT — hepatocytes from liver tissue adjacent to metastasis; DT — hepatocytes from liver tissue taken at a distance of 5 cm from metastasis; DT, BMI >25 — hepatocytes from liver tissue taken at a distance of 5 cm from metastasis from patients with BMI ≥25 kg/m²; ns — not significant. **p*<0.001; ***p*<0.05.

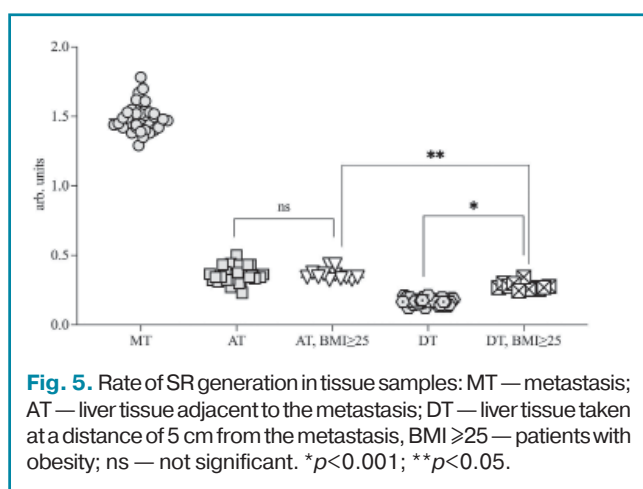


Fig. 5. Rate of SR generation in tissue samples: MT — metastasis; AT — liver tissue adjacent to the metastasis; DT — liver tissue taken at a distance of 5 cm from the metastasis, BMI ≥25 — patients with obesity; ns — not significant. **p*<0.001; ***p*<0.05.

Accumulation of adipose tissue in the body leads to increased levels of XO in the liver, which may contribute to the activation of lipolysis and increase the level of free fatty acids. And increasing levels of XO leads levels-up the intracellular concentration of uric acid, which reacts with ROS and NO and can promote oxidation and proinflammation processes [14].

The rate of SR generation in MT was estimated at 1.21±0.09 nM/g tissue • min. And the AT and the DT tissue samples showed 1.59±0.03 nM/g tissue • min and 0.86±0.06 nM/g tissue • min respectively. In the subgroup of patients with BMI ≥25 the SR rate generation was 1.63•0.02 nM/g tissue • min and 0.8•0.007 nM/g tissue • min in AT and DT samples respectively. And strong positive correlation (r = 0.55) between SR speed generation and XO levels in AT was found (Fig. 5).

The matrix metalloproteinases (MMPs) are responsible for tissue remodeling and degradation of the extracellular matrix (PM) proteins both in normal physiological changes in the body and many pathological processes [19–21]. Determined that activity of the total MMP-2 and MMP-9 activity of in the normal and overweight AT samples, exceeded that in the DT samples (by 1.5 and 1.8 times, respectively; *p*<0.001). The strong positive correlation was registered between the levels XO measured in DT and MMP levels in AT and DT samples *r* = 0.93 and BMI *r* = 0.64 (Fig. 6).

The results obtained are confirmed by the works of other authors, whose data demonstrate the dependence between the activity of the studied enzymes, caused, presumably, by the regulatory properties of XO over MMP. Nowadays there are available data about the regulation of MMPs by XO, part of it was obtained in studies of cardiovascular disease, in the progression of which MMPs play an important role — change the elasticity of the vessel wall, modulate

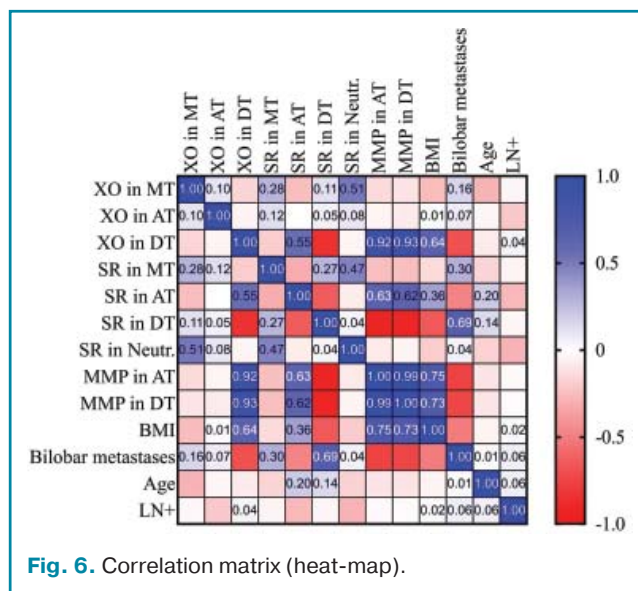


Fig. 6. Correlation matrix (heat-map).

various cellular and signaling pathways in atherosclerosis, which are responsible for the formation and removal of atherosclerotic plaques and thrombus [22].

Progression of the tumor to malignancy with visceral obesity is promoted by oxidative stress, an altered adipokines balance, which leads to increased production of insulin and sex hormones which promotes proliferation of cells. Chronic inflammation corresponds to angiogenesis and is the consequence of both increased production of cytokines by dysfunctional adipose tissue, and proinflammatory ROS action, which is formed as a result of XO activity.

The increased XO activity in patients with CRC indicates the role of this parameter as a marker of disease evolution, that it can influence the progression of the disease. A strong correlative relationship between XO and superoxide generating activity of neutrophils indicates a mutual influence on the progression of the tumor (*r*² = 0.51). The results of Cox regression in this study revealed that the high XO levels (HR (95% CI) = 0.002 (2.63 to 15.05) *P* = 0.002) and SR generation levels (HR (95% CI) = 0.01 (2.4 to 10.37) *P* = 0.01) in adjusted liver tissue to metastatic lesions had a negative impact on overall OS.

High levels of XO and SR in the tumor may be due to increased substrate formation for XO (hypoxanthine→xanthine→uric acid), which increases during the tumor growth. We can already assume that XO levels in these tissues can be used as a biomarker of the CRC metastatic disease progression and further research are needed.

CONCLUSIONS

The highest level of XO was found in metastatic tissue samples. The XO and superoxide radicals high levels in adjusted liver tissue to metastatic lesions had correlations with poor overall survival rates. Obesity correlates with increased generation of superoxide radicals and XO activity, which promotes metastasis. XO and superoxide radicals can be a new metastatic disease prognostic factors for CRC patients, the latter requiring further randomized trials.

Acknowledgements. Not applicable.

Funding. Ministry of Health of Ukraine.

Availability of data and materials. The data generated in the present study may be requested from the corresponding author.

Authors' contributions. Anatoliy Burlaka is the main idea creator and molecular researcher. All other co-authors have contributed equally in creating of this manuscript.

Ethical approval. Ethical approval for this study was obtained from the NCI Ethics Service committee (Project ID 76 of 15.01.2015).

Patient consent for publication. Not applicable.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Patel, S. G., Karltz, J. J., Yen, T., Lieu, C. H., & Boland, C. R. (2022). The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 262–274. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X.
2. Burlaka, A. P., Ganusevich, I. I., Lukin, S. M., Vovk, A. V., & Virko, S. V. (2017). Superoxide- and NO-dependent mechanisms of formation of metastatic microenvironment distant sites of metastasis in patients with colorectal cancer. *Oncology*, 19(1), 64–70.
3. Bortolotti, M., Polito, L., Battelli, M. G., & Bolognesi, A. (2021). Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biology*, 41, 101882. doi: 10.1016/j.redox.2021.101882.
4. Veljković, A., Hadži-Dokić, J., Sokolović, D., Bašić, D., Veličković-Janković, L., Stojanović, M., ... Kocić, G. (2020). Xanthine Oxidase/Dehydrogenase Activity as a Source of Oxidative Stress in Prostate Cancer Tissue. *Diagnostics (Basel)*, 10(9), 668. doi: 10.3390/diagnostics10090668.
5. Engerson, T. D., McKelvey, T. G., Rhyne, D. B., Boggio, E. B., Snyder, S. J., & Jones, H. P. (1987). Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *Journal of Clinical Investigation*, 79(6), 1564–1570. doi: 10.1172/JCI112990.
6. Stirpe, F., Ravaoli, M., Battelli, M. G., Musiani, S., & Grazi, G. L. (2002). Xanthine oxidoreductase activity in human liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 97(8), 2079–2085. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05925.x.
7. Furuhashi, M. (2020). New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(5), E827–E834. doi: 10.1152/ajpendo.00378.2020.
8. Vorbach, C., Harrison, R., & Capecchi, M. R. (2003). Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends in Immunology*, 24(9), 512–517. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00237-0.
9. Gill, J. G., Piskounova, E., & Morrison, S. J. (2016). Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 81, 163–175. doi: 10.1101/sqb.2016.81.030791.
10. Brethauer, S. A. (2014). ASMBS Position Statements. *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 149–155. doi.org/10.1007/978-1-4939-1206-3_13.
11. O'Sullivan, D. E., Sutherland, R. L., Town, S., Chow, K., Fan, J., Forbes, N., ... Brenner, D. R. (2021). Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(6), 1229–1240.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.037.
12. Hashimoto, T., Fukunari, A., Yamada, I., Yanaka, N., Chen, D., & Kato, N. (2005). Y-700, a novel inhibitor of xanthine oxidase, suppresses the development of colon aberrant crypt foci and cell proliferation in 1,2-dimethylhydrazine-treated mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(1), 209–211. doi: 10.1271/bbb.69.209.
13. Griguer, C. E., Oliva, C. R., Kelley, E. E., Giles, G. I., Lancaster, J. R. Jr., & Gillespie, G. Y. (2006). Xanthine oxidase-dependent regulation of hypoxia-inducible factor in cancer cells. *Cancer Research*, 66(4), 2257–2263. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3364.
14. Battelli, M. G., Bortolotti, M., Polito, L., & Bolognesi, A. (2019). Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biology*, 21, 101070. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070.
15. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... Gurski, L. A. (2021). Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3), 329–359. doi: 10.6004/jnccn.2021.0012.
16. Burlaka, A. P., Ganusevich, I. I., Virko, S. V., Burlaka, A. A., & Kolesnik, O. O. (2019). Tumor-associated redox state in metastatic colorectal cancer. *Experimental Oncology*, 41(2), 148–152. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13128.
17. Burlaka, A. P., Ganusevich, I. I., Gafurov, M. R., Lukin, S. M., & Sidorik, E. P. (2016). Stomach Cancer: Interconnection between the Redox State, Activity of MMP-2, MMP-9 and Stage of Tumor Growth. *Cancer Microenvironment*, 9(1), 27–32. doi: 10.1007/s12307-016-0182-5.
18. Burlaka, A. P., Ganusevich, I. I., Lozovska, Y. V., Lukyanova, N. Y., & Chekhun, V. F. (2015). Redox-regulation of gelatinases during growth of cisplatin-sensitive and resistant Guerin carcinoma. *Experimental Oncology*, 37(1), 36–39.
19. Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., ... Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9, 1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370.
20. Mori, K., Uchida, T., Yoshie, T., Mizote, Y., Ishikawa, F., Katsuyama, M., & Shibamura, M. (2019). A mitochondrial ROS pathway controls matrix metalloproteinase 9 levels and invasive properties in RAS-activated cancer cells. *FEBS Journal*, 286(3), 459–478. doi: 10.1111/febs.14671.
21. Liu, W., Rosenberg, G. A., Shi, H., Furuichi, T., Timmins, G. S., Cunningham, L. A., & Liu, K. J. (2004). Xanthine oxidase activates pro-matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells through non-free radical mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 426(1), 11–17. doi: 10.1016/j.abb.2004.03.029.
22. Olejarz, W., Łacheta, D., & Kubiak-Tomaszewska, G. (2020). Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3946. doi: 10.3390/ijms21113946.

Супероксидні радикали ксантинооксидази як прогностичні фактори при метастазах колоректального раку

Ант. Бурлака¹, С. Вірко², О. Єфіменко¹, С. Земсков³,

Ю. Остапенко, А. Лукашенко¹, І. Лісний¹, Л. Бабак¹, А. Бурлака⁴

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

²Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова, Київ, Україна

³Національний медичний університет ім. Р.Є. Богдана-Хмельницького, Київ, Україна

⁴Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького, Київ, Україна

Вступ. Ожиріння пов'язане з хронічним запаленням і колоректальним раком (КРР). При КРР утворюються метастази в печінці та ваді прилеглої тканини печінки в мітохондріальному ланцюгу транспортування електронів, що зумовлює мітохондріальну дисфункцію, активацію джерел генерації редокс-молекул (супероксид-аніон (SR), NO) і матриксних металопротеїназ (ММР-2, ММР-9). Радикальні форми кисню також беруть участь у регуляції ксантин/ксантинооксидазної реакції. В органах людини ксантинооксидаза (КСО) бере участь у патогенезі різних захворювань печінки. **Мета дослідження.** Визначити стан КСО та SR у тканині печінки та метастази КРР у печінку та встановити клінічну значущість отриманих результатів. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження із залученням 37 хворих на КРР, які перенесли резекцію печінки через метастатичне захворювання. Вимірювали швидкість генерації SR нейтрофілів і в зразках тканин, швидкість КСО та активність ММР-2, ММР-9 у зразках тканин. **Результати.** Найвищий рівень КСО у хворих на КРР виявлено в метастатичній тканині (1,47±0,18 а.о.). Рівень ферменту КСО в прилеглій тканині (ПТ) і віддаленій тканині (ВТ) становив 0,38±0,10 а.о. (p<0,05) та 0,19±0,008 а.о. (p<0,05) відповідно. Зафіксовано кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) та кількістю КСО у ВТ печінки r² = 0,64. Виявлено сумарну активність желатиназу у підгрупі хворих на КРР з ІМТ ≥25 вірогідно вищу, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла при ВТ (у 1,52 раза; p<0,001), а також у АТ (у 1,28 раза; p<0,001). Високі рівні ХО (HR (95% довірчий інтервал — ДІ) = 0,002 (2,63 до 15,05) P = 0,002) і рівні генерації SR (HR (95% ДІ) = 0,01 (2,4 до 10,37) P = 0,01) у тканині печінки, адаптованої до метастатичних уражень, чинили вплив на загальну виживаність. **Висновки.** Ксантинооксидаза та супероксидні радикали можуть бути новими прогностичними факторами метастатичного захворювання для пацієнтів з колоректальним раком, які потребують подальших рандомізованих досліджень.

Ключові слова: колоректальний рак; метастази в печінці; ксантинооксидаза; супероксидні радикали.

Correspondence:

Anton Burlaka
33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Адреса для листування:
Бурлака Антон Анатолійович
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство
«Національний інститут раку»
E-mail: nir.burlaka@gmail.com

O.V. Burtyn, O.V. Kravets, O.O. Hilka, I.I. Smolanka, V.V. Chernienko

Neoadjuvant chemotherapy in resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Received 31.10.2023

Accepted for publication 10.11.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31122

Abstract. One of the crucial goals of treating oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) is organ preservation in order to maintain vital functions such as speaking, breathing, swallowing, and chewing. **Aim.** To investigate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (CT) and the possibility of organ-preserving treatment in patients with resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. **Materials and methods.** The outcomes of 61 patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx were analysed. Of them, 42 patients (69%) were diagnosed with stages III–IVa OSCC and 19 (31%) with stages II–IVa OPSCC. **Results.** Evaluation of the tumour response after neoadjuvant CT in patients with OSCC and OPSCC was performed according to RECIST 1.1 criteria. The findings showed a complete response in 10 (24%) and 7 (37%) patients, a partial response in 12 (28%) and 9 (47%) patients, and stable disease in 13 (24%) and 3 (16%) patients, respectively. Disease progression was seen in 10 (24%) OSCC patients, but none of the OPSCC patients. **Conclusions.** Following neoadjuvant CT, organ-preserving therapy was administered to 16 (38%) patients with OSCC and 16 (84%) patients with OPSCC. In order to select patients for organ-preserving treatment, further research is needed to identify specific regulatory biomarkers associated with the sensitivity of OSCC and OPSCC to neoadjuvant CT.

Key words: oral squamous cell carcinoma; oropharyngeal squamous cell carcinoma; neoadjuvant chemotherapy; organ-preserving treatment.

Over the past decades, there have been substantial changes in approaches to the combined treatment of squamous cell carcinoma of most head and neck sites. Non-surgical organ-preserving approaches involving the use of concurrent chemoradiotherapy (CRT) and neoadjuvant CT followed by radiotherapy (RT) have demonstrated efficacy and are used to treat patients with resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx, laryngopharynx and oropharynx [1–3].

Surgery followed by RT/CRT remains the standard of care for patients with resectable locoregionally advanced oral squamous cell carcinoma [4]. The results of two randomised trials suggest that the use of neoadjuvant CT in stage III and IV patients with resectable OSCC did not improve 5-year disease-free survival or overall survival rates compared with surgery and adjuvant RT/CRT. However, researchers observed a decrease in the incidence of mandibular resection after neoadjuvant CT [5–7].

Currently, there is insufficient evidence to support the routine use of neoadjuvant CT before surgery in patients with resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [8]. However, the paradigm of neoadjuvant treatment for patients with resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx remains attractive, especially when considering the potential for selecting patients for organ-preserving treatment.

The study aimed to investigate the efficacy of neoadjuvant CT and the potential for organ-preserving treatment in resectable locoregionally advanced OSCC and OPSCC.

MATERIALS AND METHODS

A prospective study analysed the treatment outcomes of 61 patients diagnosed with locoregionally advanced OSCC and OPSCC, who received treatment at the Head and Neck Tumours Research and Clinical Department of the Oncosurgery Clinic of the National Cancer Institute between 2018 and 2020. Forty-two patients (69%) were diagnosed with OSCC in stages III–IVa and 19 patients (31%) were found to have OPSCC in stages II–IVa. The eighth edition of the TNM classification (8th ed., 2017) was utilised to determine the disease stage.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Cancer Institute.

The study included patients with resectable OSCC in stages III–IV and OPSCC in stages II–IV who had not undergone prior surgery, RT or chemoradiation treatment.

Exclusion criteria were as follows: non-squamous cell carcinoma of the oral cavity; stage I or II malignancy (except for stage II human papillomavirus-positive OPSCC); a history of other malignancies; the presence of distant metastases; and a patient's condition deemed a contraindication to neoadjuvant CT.

Among the patients enrolled in the study, there were 44 men (72%) and 17 women (28%). The mean age of patients was 57.2 ± 8.5 years (ranging from 35 to 75 years). Tumour differentiation grade G1 was established in 15 patients (24.6%), grade 2 (G2) was found in 38 patients (62.3%), and 8 patients (13.1%) had grade 3 (G3). Based on the extent of the OSCC process: Stage III (T1-2N1M0, T3N0-1M0) was diagnosed in 9 patients (23%) and Stage IVa (T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0-2M0, T1-4N3M0) — in 30 patients (77%). According to the extent of HPV-positive OPSCC: four patients (57%) had Stage II (T1-2N2M0, T3N0-2M0) and three patients (43%) had Stage III (T1-3N3M0, T4N1-3M0). According to the extent of HPV-negative OPSCC: Stage III (T3N0-1M0, T1N1M0, T2N1M0) was diagnosed in 6 (50%) and Stage IVa (T1N1M0, T1-4aN3M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0-1M0) — in 6 patients (50%).

In the study, HPV-positive OPSCC was diagnosed in 7 patients (37%), and HPV-negative OPSCC was found in 12 patients (63%). The HPV-status of the tumour was determined by immunohistochemistry.

The distribution of patients by site of OSCC was as follows:

- oral tongue — 9 (14.4%) patients;
- floor of mouth — 11 patients (26.2%);
- buccal mucosa — 5 patients (12%);
- mucosa of the lower jaw — 4 patients (9.5%);
- retromolar trigone — 2 patients (4.7%);
- upper alveolar ridge/hard palate — 11 patients (26.2%) (Fig. 1).

The distribution of patients by OPSCC location was as follows:

- base of the tongue — 10 patients (52.6%);
- soft palate — 3 patients (15.8%);

• the lateral wall of the oropharynx — 6 patients (31.6%) (Fig. 2).

In our study, all patients received three cycles of neoadjuvant CT according to the TPF regimen (intravenous cisplatin 100 mg/m² on day 1; intravenous 5-fluorouracil 1000 mg/m² per day as a continuous infusion on days 1 to 4). The interval between neoadjuvant CT cycles was 3 weeks.

Tumour response was assessed according to RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, 2009) three weeks after completion of the third cycle of neoadjuvant CT.

The degree of haematological toxicity was determined in line with the WHO using the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute.

Patient characteristics are shown in Table 1.

RESULTS

Sixty-one patients met the inclusion criteria. Of these, 58 patients (93.5%) received three cycles of neoadjuvant CT according to the TPF regimen and three patients (6.5%) underwent two courses; three patients (5%) did not receive the third course of neoadjuvant CT due to grade III haematological toxicity.

Tumour response was evaluated 3 weeks after completion of the third cycle of neoadjuvant CT and in three patients (6.5%) after completion of the second cycle of neoadjuvant CT. According to RECIST 1.1 criteria, a complete tumour response following neoadjuvant CT was seen in 17 patients (28%) with OSCC or OPSCC, 21 patients (34.4%) had a partial response; 13 patients (21.3%) had stable disease, and 10 patients (16.3%) had disease progression.

Figures 3 and 4 show tumour response following neoadjuvant CT in patients with OSCC or OPSCC.

After neoadjuvant CT, the patients were restaged as follows: 19 patients (45%) with OSCC were downstaged, four patients (10%) were upstaged, and 19 patients (45%) had no change in tumour stage. Among patients with OPSCC, 16 patients (84%) were downstaged, no patients were upstaged, and three patients (16%) had no change

in tumour stage. Tables 2 and 3 demonstrate the characteristics of cTN and ycTN, respectively.

Ten patients (24%) with OSCC underwent non-surgical organ-preserving treatment (neoadjuvant CT + RT). They had a complete tumour response after neoadjuvant CT. A residual tumour after neoadjuvant CT and RT was detected in two patients (4.7%). After two to three months following CRT, these patients underwent organ-preserving transoral CO₂-laser microsurgery (Fig. 5). These patients avoided extended surgical interventions that would have been performed if the primary surgical approach had been used, such as resection of the maxilla with orbital exenteration in one case (2.4%), mandibular

Table 1. Characteristics of patients

		Characteristic	n (%)	
Age, years			57.2±8.5	
Sex	Female		17 (28)	
	Male		44 (72)	
Site	Oral cavity	upper alveolar ridge/hard palate	11 (18)	
		floor of mouth	11 (18)	
		mucosa of the lower jaw	4 (6.5)	
		retromolar trigone	2 (3.2)	
		buccal mucosa	5 (8.2)	
	Oropharynx	oral tongue	9 (14.7)	
		base of the tongue	10 (16.4)	
		soft palate	3 (5)	
		the lateral oropharyngeal wall	6 (10)	
T	Oral cavity	T2	2 (3.2)	
		T3	16 (26.2)	
		T4a	24 (39.3)	
	Oropharynx HPV+	T2	4 (6.5)	
		T3	2 (3.2)	
		T4	1 (1.6)	
		HPV-	T2	3 (5)
			T3	3 (5)
	T4a		6 (9.8)	
	N	Oral cavity	N0	14 (23)
			N1	19 (31.1)
N2a-c			8 (13.1)	
N3a-b			1 (1.6)	
Oropharynx HPV+		N0	1 (1.6)	
		N1	3 (5)	
		N2	3 (5)	
		N3	0	
		HPV-	N0	2 (3.2)
N1			6 (9.8)	
N2a-c			3 (5)	
N3a-b			1 (1.6)	
Stage		Oral cavity	III	12 (19.6)
	Vla		30 (49.1)	
	Oropharynx HPV+	II	4 (6.5)	
		III	3 (5)	
		HPV-	III	6 (9.8)
			Vla	6 (9.8)

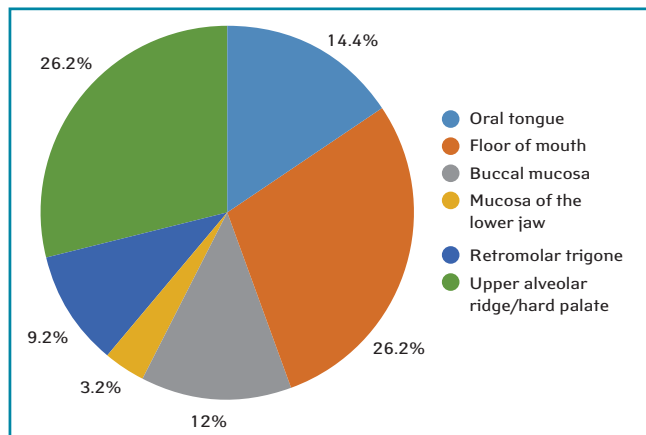


Fig. 1. Distribution of patients by site of OSCC

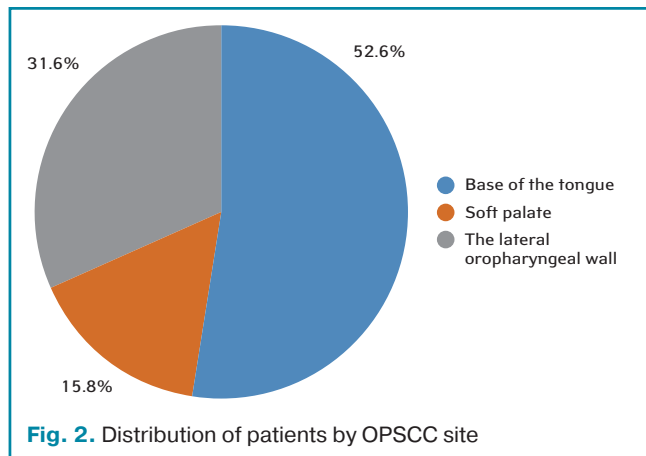


Fig. 2. Distribution of patients by OPSCC site

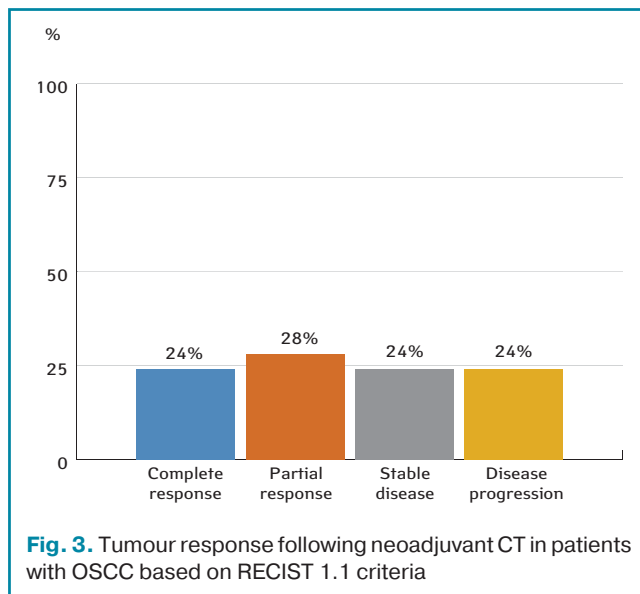


Fig. 3. Tumour response following neoadjuvant CT in patients with OSCC based on RECIST 1.1 criteria

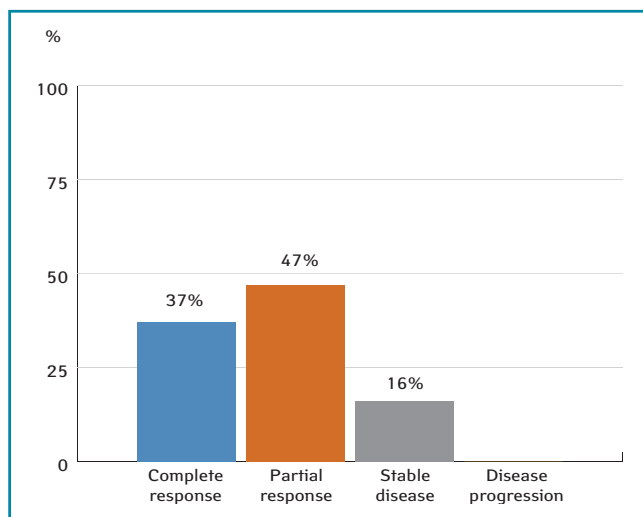


Fig. 4. Tumour response following neoadjuvant CT in patients with OPSCC based on RECIST 1.1 criteria

Table 2. Restaging in patients with OSCC

No	cTN	ycTN	Restaging
1	T3N0	T0N0	↓
2	T3N0	T0N0	↓
3	T2N1	T1N0	↓
4	T3N1	T2N0	↓
5	T4aN1	T0N0	↓
6	T3N0	T0N0	↓
7	T4aN1	T4aN1	–
8	T4aN1	T4aN1	–
9	T4aN1	T4aN1	–
10	T4aN0	T4aN1	–
11	T4aN0	T4aN0	–
12	T4aN0	T4aN0	–
13	T4aN0	T4aN0	–
14	T4aN2	T4aN2	–
15	T4aN1	T4aN1	–
16	T4aN3a	T4aN3a	–
17	T4aN1	T4aN1	–
18	T4aN0	T4aN0	–
19	T4aN1	T4aN1	–
20	T4aN2	T4aN2	–
21	T4aN2	T4bN2	↑
22	T4aN1	T4bN1	↑
23	T3N0	T0N0	↓
24	T3N0	T0N0	↓
25	T4aN1	T0N0	↓
26	T4aN1	T0N0	↓
27	T4aN2	T0N0	↓
28	T3N1	T2N0	↓
29	T3N0	T1N0	↓
30	T3N1	T1N0	↓
31	T3N2	T2N1	↓
32	T3N0	T2N0	↓
33	T3N1	T2N0	↓
34	T3N2c	T2N1	↓
35	T3N1	T3N1	–
36	T2N2	T4aN2	–
37	T3N2	T4aN2	↑
38	T3N1	T4aN1	↑
39	T4aN1	T4aN0	–
40	T3N0	T0N0	↓
41	T3N0	T0N0	↓
42	T2N1	T1N0	↓

Notes. ↓ – downstaged disease, ↑ – upstaged disease, – – no change in stage.

resection in seven cases (16.7%), and subtotal resection of the tongue in two cases (4.8%).

Organ-preserving surgeries after neoadjuvant CT were performed in six patients (14%). They demonstrated a partial tumour response. Among them, one patient (2.4%) avoided orbital exenteration, three patients (7.1%) avoided mandibular resection, one patient (2.4%) avoided maxillary resection, and one patient (2.4%) avoided subtotal tongue

Table 3. Restaging in patients with OPSCC

No	cTN	ycTN	Restaging
1	T2N1	T0N0	↓
2	T3N1	T2N0	↓
3	T3N0	T1N0	↓
4	T3N0	T0N0	↓
5	T4aN2	T0N0	↓
6	T2N1	T1N0	↓
7	T3N0	T2N0	↓
8	T2N1	T1N0	↓
9	T2N1	T1N0	↓
10	T2N2	T0N0	↓
11	T4aN2	T2N1	↓
12	T2N2	T0N0	↓
13	T2N3	T0N0	↓
14	T3N1	T0N0	↓
15	T4aN1	T4aN1	–
16	T4aN2	T4aN1	–
17	T4aN1	T4aN1	–
18	T4aN1	T3N1	↓
19	T4aN2	T2N0	↓

Notes. ↓ – downstaged disease, ↑ – upstaged disease, – – no change in stage.

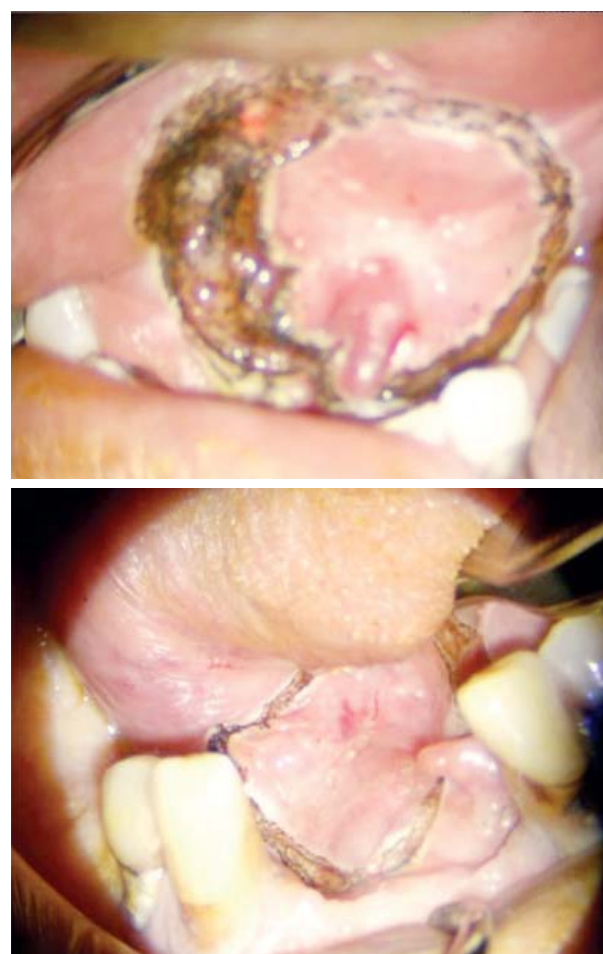


Fig. 5. Transoral CO₂-laser microsurgery of the oral floor

resection. One patient (2.4%) underwent surgical treatment alone. Three patients (7.1%) received adjuvant RT, and one patient (2.4%) underwent concurrent CRT.

Six patients (14%), who had a partial response, and 10 patients (24%), who had stable disease following neoadjuvant CT, underwent extended combined surgeries (Figs. 6, 7). Thirteen patients (31%) received adjuvant RT, and three patients (7%) had concurrent CRT. Adjuvant CRT was administered to patients with positive resection margins and/or extranodal extension.

Out of 10 patients (24%) who had disease progression after neoadjuvant CT, 4 patients (9.5%) underwent extended combined

surgeries, two (4.8%) received palliative RT, and four (9.5%) had palliative CT.

In total, 16 patients (38%) with OSCC underwent organ-preserving treatment after neoadjuvant CT.

Non-surgical organ-preserving treatment (neoadjuvant CT + RT) was administered to 16 patients (84%) with OPSCC, who demonstrated a complete or partial tumour response after neoadjuvant CT. A residual tumour after neoadjuvant CT and RT was detected in four patients (21%). These patients underwent organ-preserving transoral CO₂-laser microsurgery after 2 to 4 months following CRT (Fig. 8).

Out of three patients (16%) with stable disease after neoadjuvant RT, two patients (10.5%) had extended surgeries and one patient (5.5%) received RT. After surgery, two patients (10.5%) underwent adjuvant RT and no patients received concurrent CRT.

In total, 16 patients (84%) with OPSCC received organ-preserving treatment after neoadjuvant CT.

DISCUSSION

Neoadjuvant CT offers some theoretical advantages, in particular, optimal distribution of the drug in the tumour under conditions

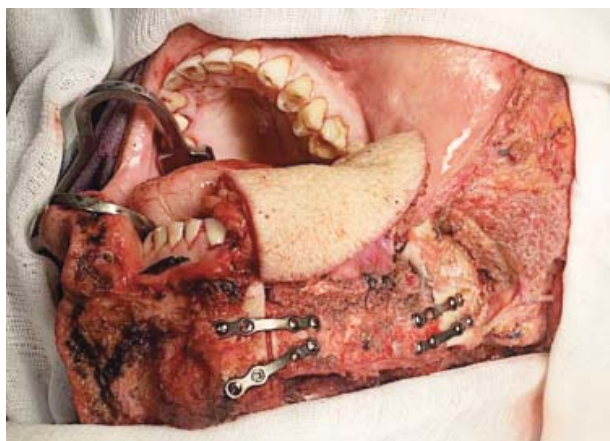


Fig. 6. Resection of the mandible (type L) and the oral floor (left side). Plastic replacement of the defect with a fibular bone and skin flap



Fig. 7. Maxillectomy (left side). Plastic replacement of the defect with a bone and muscle flap of the latissimus dorsi muscle

of unimpaired blood supply, an early effect on micrometastases and better drug tolerability. Furthermore, neoadjuvant CT makes it possible to evaluate the tumour response and select patients for organ-preserving treatment. Various neoadjuvant CT regimens have been used for years, but according to the MACH-NC meta-analysis, the cisplatin + 5-fluorouracil regimen was found to be the most effective (the docetaxel/paclitaxel + cisplatin + 5-fluorouracil regimen trial was not included in the meta-analysis) [9]. Subsequent studies demonstrated the benefit of the docetaxel/paclitaxel + cisplatin + 5-fluorouracil regimen compared with cisplatin + 5-fluorouracil in the treatment of stage III–IV squamous cell carcinoma of the head and neck [10].

Two randomised phase III studies investigated the role of neoadjuvant CT in the treatment of patients with resectable oral cancer. In the Italian study, 195 patients with resectable OSCC in stages II–IV were randomised into two groups. Patients in the first group received three cycles of neoadjuvant CT with the use of the cisplatin + 5-fluorouracil regimen followed by surgery. Patients in the second group underwent surgical treatment. In both groups, patients with unfavourable prognostic factors received CT after surgery. Despite the fact that 27% of patients achieved a complete clinical response after three cycles of neoadjuvant CT, no significant differences were found in 5-year overall survival, locoregional recurrence rate or distant metastases. However, L. Licitra et al. demonstrated a decrease in the frequency of mandibular resection after neoadjuvant CT. An analysis of the 10-year results of the study confirmed these findings [11].

L. Zhong et al. studied 256 patients with resectable stage III–IV OSCC who were also randomised into two groups. Patients in the first group received two cycles of neoadjuvant CT with the docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil regimen, followed by surgery and postoperative RT. Patients in the second group underwent surgical treatment and postoperative RT. In contrast to the previous study, a complete clinical response was observed in 13.4% of patients treated with neoadjuvant CT. Similar to the Italian study, no significant differences were found in overall survival, disease-free survival or locoregional control. The reduction in the incidence of distant metastases in patients treated with neoadjuvant CT was not statistically significant [6].

In our study, 24% of patients with locoregionally advanced OSCC achieved a complete clinical response following 3 cycles of neoadjuvant CT (compared to 27% in the study by L. Licitra et al. and 13.4% in the study by L. Zhong et al.). Besides, similar to L. Licitra et al., we observed a decrease in the frequency of mandibular resection, maxillary resection and subtotal tongue resection. Q. Zhang et al. showed that after 3 cycles of neoadjuvant CT in patients with locoregionally advanced OSCC, 41.7% of patients achieved a complete clinical response and 49.1% of patients had a partial response [12].

We obtained similar results: after 3 cycles of neoadjuvant CT, 37% of patients with locoregionally advanced OPSCC had a complete clinical response and 47% showed a partial response.



Fig. 8. Transoral CO₂-laser microsurgery of the lateral oropharyngeal wall

Along with primary surgery, neoadjuvant CT is presently the treatment of choice for patients with resectable locoregionally advanced OPSCC, but it is not advisable for locoregionally advanced OSCC. However, the use of neoadjuvant CT allows the evaluation of tumour responses to therapy and the selection of patients for organ-preserving treatment. It is noteworthy that the lack of methods for predicting the effectiveness of neoadjuvant CT makes timely radical surgical treatment a challenge for patients with locoregionally advanced OSCC who have stable or progressing disease and account for almost 50%, according to the above studies.

An in-depth study of the molecular biological factors implicated in the development of radiochemical resistance in the tumour and the factors indicating the effectiveness of certain groups of chemotherapeutic drugs has provided the basis for predicting of the disease course and tumour response to treatment. The study of epigenetic abnormalities in the occurrence and progression of malignancies, including OSCC and OPSCC has been one of the most relevant areas of fundamental oncology over the past few years [13].

Recent studies have shown that the initiation and progression of malignant tumours are characterised by changes in the ratio of epigenetic biomarkers, namely microRNAs, as they are the main regulators of genes involved in carcinogenesis [14]. The study of microRNA expression patterns in tumour cells and biological fluids (blood, saliva, urine, etc.) is informative for early differential diagnosis of malignancies, verification of the histological origin of tumours, determination of the tumour grade and sensitivity to drug therapy [15]. Tumour-associated microRNAs have already been shown to have high diagnostic sensitivity and specificity for a variety of malignancies and can be used as non-invasive prognostic and predictive markers in medical practice based on the results of clinical observations and available experimental data [16–17]. However, no studies have been conducted to identify the microRNAs associated with the sensitivity of OSCC and OPSCC to neoadjuvant CT.

Overall, the identification of specific regulatory microRNAs associated with tumour sensitivity to neoadjuvant CT will provide the basis for the development of innovative strategies for personalised treatment.

CONCLUSIONS

1. In cases of resectable locoregionally advanced OSCC and OPSCC, neoadjuvant CT can provide a partial response in 28% and 47% of patients, respectively, and a full response in 24% and 37% of patients.
2. Of the patients with locoregionally advanced OSCC and OPSCC, 38% and 84%, respectively, received organ-preserving therapy.
3. In order to select patients for organ-preserving treatment, further research is needed to identify specific regulatory biomarkers associated with the sensitivity of OSCC and OPSCC to neoadjuvant CT.

REFERENCES

1. Gillison, M. L., Trotti, A. M., Harris, J., Eisbruch, A., Harari, P. M., Adelstein, D. J., & Quynh, T. L. (2019). Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*, 393(10166), 40–50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
2. Geoffrois, L., Martin, L., De Raucourt, D., Shan Sun, X., Tao, Y., ... Bourhis, J. (2018). Induction Chemotherapy followed by Cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent Chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007–02 phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(31), 3077–3083. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2591.
3. Kiong, K. L., de Souza, N. N., Sultana, R., & Iyer, N. G. (2018). Meta-analysis of induction chemotherapy as a selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope*, 128(7), 1594–601. doi: 10.1002/lary.27011.
4. D'Cruz, A. K., Vaish, R., & Dhar, H. (2018). Oral cancers: Current status. *Oral Oncology*, 87, 64–69. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.10.013.
5. Bossi, P., Lo Vullo, S., Guzzo, M., Mariani, L., Granata, R., Orlandi, E., ... Licita, L. (2018). Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 25(2), 462–466. doi: 10.1093/annonc/mdt555.
6. Zhong, L. P., Zhang, C. P., Ren, G. X., Guo W., William, N., William, Jr., ... Zhang, Z. Y. (2015). Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 6(21), 18707–18714. doi: 10.18632/oncotarget.4531.
7. Marta, G. N., Riera, R., Bossi, P., Zhong, L. P., Licita, L., Macedo, C. R., ... Kowalski, L. P. (2015). Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 51(17), 2596–2603. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.007.
8. Stafford, M., & Kaczmars, J. (2020). The neoadjuvant paradigm reinvigorated: a review of pre-surgical immunotherapy in HNSCC. *Cancers of the Head & Neck*, 5, 4. doi: 10.1186/s41199-020-00052-8.

9. Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., & Pignon, J. P. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy&Oncology*, 100(1), 33–40. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.036.

10. Lorch, J. N., Goloubeva, O., Haddad, R. J., Cullen, K., Sarlis, N., Tishler, R., ... Posner, M. P. (2011). Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX324 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 12(2), 153–159. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.

11. Bossi, P., Vullo, S. L., Guzzo, M., Mariani, L., Granata, R., Orlandi, E., ... Licita, L. (2014). Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 25(2), 462–466. doi: 10.1093/annonc/mdt555.

12. Zhang, O., Zhou, X., Tingting, X., Shen, C., Ying, H., Xiayun, H., & Xueguan, L. (2022). The impact of induction chemotherapy response to survival outcomes in oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40(16), 6040. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6040.

13. Falzone, L., Lupo, G., La Rosa, G. R. M., Crimi, S., Anfuso, C. D., Salemi, R., ... Candido, S. (2019). Identification of Novel MicroRNAs and Their Diagnostic Significance in Oral Cancer. *Cancers (Basel)*, 11(5), 610. doi: 10.3390/cancers11050610.

14. Zeljic, K., Jovanovic, I., Jovanovic, J., Magic, Z., Stankovic, A., & Supic, G. (2018). MicroRNA meta-signature of oral cancer: evidence from a meta-analysis. *Upsala Journal of Medical Science*, 123(1), 43–49. doi: 10.1080/03009734.2018.1439551.

15. Schneider, A., Berta, V., Lopez, V. B., Suchorska, Y. N., Barczak, W., Sobocka, A., & Golusinski, P. (2018). Tissue and serum microRNA profile of oral squamous cell carcinoma patients. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. doi: 10.1038/s41598-017-18945-z.

16. Lekka, E., & Hall, J. (2018). Noncoding RNAs in disease. *FEBS Letters*, 592(17), 2884–2900. doi: 10.1002/1873-3468.13182.

17. Lukianova, N., Borikun, T., Bazas, V., Yalovenko, T., Zadvorniy, T., Malyshev, N., & Rossilina, O. (2019). Circulating microRNAs: prospects for use in early diagnosis and monitoring of tumour progression. *Oncology*, 21(3), 181–191. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001.

Неоад'ювантна хіміотерапія у хворих на резектабельний локорегіонарно поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки

О.В. Буртин, О.В. Кравець, О.О. Гілка, І.І. Смолянко, В.В. Черніснко

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

Резюме. Проведення органозберігаючого лікування є однією з ключових цілей лікування плоскоклітинного раку ротової порожнини (ПРПП) та ротоглотки (ПРРГ) задля збереження важливих функцій мовлення, ковтання, жування та дихання. **Мета.** Дослідити ефективність неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ) та можливість проведення органозберігаючого лікування у хворих на резектабельний локорегіонарно поширений ПРПП та ПРРГ. **Матеріали та методи.** Проведений аналіз результатів лікування 61 хворого на локорегіонарно поширений ПРПП та ПРРГ, з яких ПРПП III–IVa стадій діагностовано у 42 осіб (69%), ПРРГ II–IVa стадій — у 19 (31%). **Результати.** Оцінка відповіді пухлини після неоад'ювантної ХТ за критеріями RECIST 1.1 у хворих на ПРПП та ПРРГ була наступною: повна відповідь — у 12 (28%), стабілізація захворювання — у 13 (24%) та 3 (16%) випадках відповідно. Прогресування захворювання виявлено у 10 (24%) хворих на ПРПП, не виявляли у пацієнтів на ПРРГ. **Висновки.** Органозберігаюче лікування після неоад'ювантної ХТ проведено у 16 (38%) хворих на ПРПП та у 16 (84%) хворих на ПРРГ. Потрібні подальші дослідження щодо ідентифікації специфічних регуляторних біомаркерів, асоційованих із чутливістю ПРПП та ПРРГ до неоад'ювантної ХТ для відбору хворих на органозберігаюче лікування.

Ключові слова: плоскоклітинний рак ротової порожнини; плоскоклітинний рак ротоглотки; неоад'ювантна хіміотерапія; органозберігаюче лікування.

Correspondence:

Olga Burtyn
33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022
Nonprofit Organization National Cancer Institute
E-mail: olyabyrtun@gmail.com

Адреса для листування:

Буртин Ольга
03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43
Державне некомерційне підприємство
«Національний інститут раку»
E-mail: olyabyrtun@gmail.com

Л.С. Болгова, Т.М. Туганова, О.І. Алексєєнко

Морфологічні дослідження у визначенні гістогенезу раку легень

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

Одержано 12.10.2023

Прийнято до друку 23.10.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31158

Великий обсяг літератури, присвячений визначенню джерела розвитку раку легень (РЛ), не дозволив вченим дійти до узгодженої єдиної думки, що зумовлює подальше дослідження цього питання. Відома різностороння медична література, дотична до питання гістогенезу РЛ, дозволила розкрити вузлові питання. Так, встановлено, що структура легень в центральній частині подібна до такої в периферичних відділах. Виявлено стовбурову клітину (СК) легень, до яких належать пневмоцити (альвеолоцити) II типу — АПІІ. Численні дослідники на експериментальних моделях виявили, що місце переходу базальних клітин бронхіального епітелію в альвеолярний є найбільш вразливим і саме тут розвиваються реактивні гіперпластичні зміни епітелію в разі дії токсичних речовин. Але до цього часу не розкриті структурні морфологічні ознаки початку розвитку і росту РЛ. **Мета дослідження** — обґрунтування єдиного джерела розвитку і характерної структури росту раку легень. **Матеріал і методи дослідження.** Ексфолюативна цитологічна діагностика проведена у 807 хворих, гістологічні дослідження здійснені на операційному матеріалі 120 хворих. Забарвлення цитологічних препаратів проведено за методом Папаніколау та Паппенгеймом, гістологічні — гематоксиліном і еозином, за Папаніколау та за W. Howell, D. Black. **Результати дослідження.** Проведені макроскопічні, морфометричні, гістологічні, імуногістохімічні та цитологічні дослідження, які дозволили визначити характер росту РЛ, який бере початок з клітин альвеолярного епітелію і розвивається до її центру. Виявлений напрямок росту підтверджується низкою морфологічних та імуногістохімічних ознак змін клітин і розпадом РЛ у центрі альвеоли, що відповідає загально визнаному морфогенезу ракової пухлини. **Висновок.** Зафіксовано початок росту і його пролонгація в альвеолах, що можна вважати доведеним фактом єдиного джерела розвитку, а також напрямлення і характер росту РЛ.

Ключові слова: рак легень; гістогенез; морфологічні дослідження.

ВСТУП

РЛ є найбільш частим злоякісним захворюванням людини в усьому світі [24, 40, 85, 93]. Відмічено підвищений рівень смертності внаслідок його розвитку [11, 28, 32, 53, 82, 91]. Зокрема, в Україні, за уточненими даними, у 2020 р. захворіли на РЛ 10 351 особа, а померли — 8339 (81%). Це надзвичайно високий рівень летальності. Залишається також підвищеною смертність до року з дня діагностики РЛ — 60–65% [85]. У всіх країнах світу РЛ діагностують у 60–70% пацієнтів пізно, на III–IV стадіях, коли спеціальна терапія, яку ще можливо провести, не дозволяє досягти бажаних лікувальних результатів [24, 77].

Такий перебіг захворювання на РЛ можна пояснити безсимптомним його початком [25, 43, 72, 74] і пролонгацією до тих пір, коли вже виявлено фатальну клінічну картину, що вимушує пацієнта звернутися за медичною допомогою [15, 57–59, 83, 85, 91, 93, 96].

Зазначений стан обґрунтовує необхідність всебічних поглиблених наукових досліджень для уточнення як джерела розвитку, так і характеру біологічного росту РЛ, що дозволить підійти до вирішення нагальних питань в онкопульмонології.

В онкології, як відомо, діагностика на ранніх стадіях захворювання є єдиним надійним шляхом боротьби зі злоякісними пухлинами і, зокрема, з РЛ [1, 5, 8, 12, 40, 48, 80, 99]. Оскільки розвиток і розповсюдження РЛ багато в чому є взаємозв'язаними, виникла необхідність вивчити спеціальну медичну літературу щодо згаданих головних аспектів.

Більш ніж 50-річна ексфолюативна цитологічна діагностика РЛ за матеріалами мокротиння та промивних вод, мазків зі слизової оболонки бронхів і екзофітної пухлини, що в них розвинулася, взятих під час виконання фібробронхоскопії, дозволили нам визначити невисоку ефективність верифікації РЛ, що спонукає до проведення подальших досліджень [3–5, 9]. У ситуації, що виникла, не вдається знайти пояснення звичному і майже загально визнаному погляду на розвиток РЛ з бронхіального епітелію [10].

Поряд із цим у медичній літературі опубліковані патолого-анатомічні дані про те, що зі зрілого циліндричного епітелію не може розвинутися РЛ [20, 21, 76].

Через отримані дані постає питання визначення гістогенезу РЛ, від чого залежить діагностика гістологічного типу і визначення тактики лікування. Для цього необхідно вивчити низку питань щодо структури легень, СК та медичної літератури, в якій висвітлені питання гістогенезу РЛ.

За результатами вивчених численних різносторонніх наукових досліджень, дотичних до проблеми РЛ, уточнено багато питань. Так, зафіксовано, що структура легень у периферичних відділах подібна до такої в центральних, тобто від бронхів різного калібру відходять бронхіолоальвеолярні (термінальні) структури, що має пряме відношення до визначення початку росту РЛ (рис. 1) [17, 67].

Велика кількість незалежних авторів дійшли висновку, що ракові й неракові захворювання розвиваються в термінальних бронхіолах легень [14, 15, 19, 47, 57, 64, 73]. Отримані результати підтверджуються всебічно обґрунтованими положеннями І.К. Єсіпової про те, що дані морфології та фізіології дозволили дійти до єдиної думки, згідно з якою функціональною одиницею легень, яка цілісно реагує в умовах різних патологічних процесів, є термінальна бронхіола. Це надзвичайно суттєве положення затверджено Міжнародною номенклатурою [16]. Відомо, що легені є залозистим органом і мають складну альвеолярно-трубчасту структуру з відповідними функціями.

Вельми важливими є дослідження науковців, які за допомогою мікроскопічних, електронномікроскопічних і радіологічних методів визначили СК легень, до яких належать пневмоцити (альвеолоцити) II типу (АПІІ). Для них характерне найбільш швидке відновлення при пошкодженнях та найбільша кількість мітозів серед усіх епітеліальних клітин легень, що характеризує їх як СК легень [13, 15, 18, 26, 27, 34, 39, 45, 55, 62, 81, 95].

У низці досліджень науковці вивчали молекулярно-генетичні дані в процесі виникнення і розвитку РЛ, але не отримали однозначних результатів щодо гістогенезу РЛ [41, 65, 70, 91, 100].

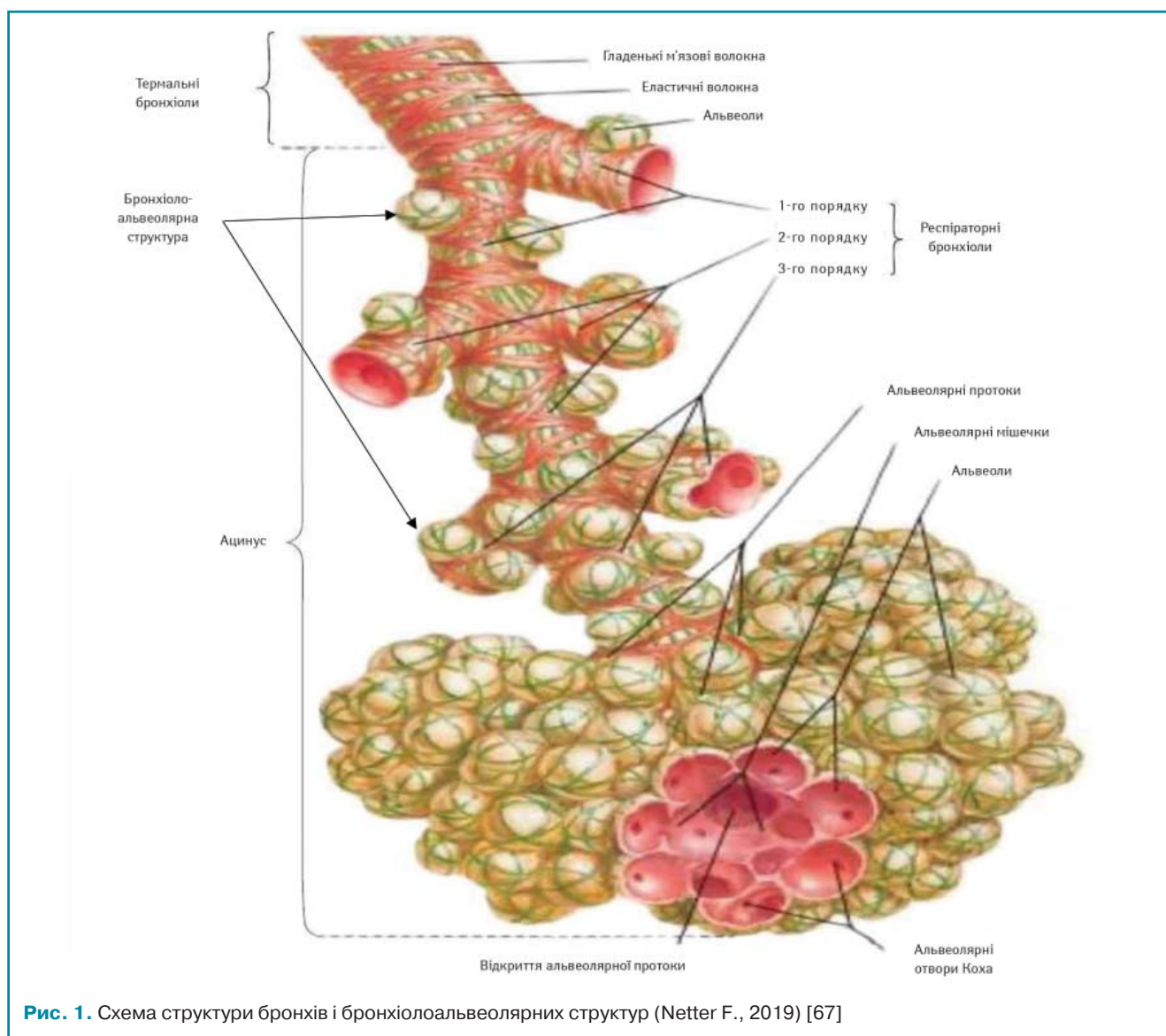


Рис. 1. Схема структури бронхів і бронхіолоальвеолярних структур (Netter F., 2019) [67]

Поряд із цим групи численних дослідників з багатьох наукових закладів, які працювали на експериментальному матеріалі, дійшли висновку, що найбільш виражена проліферація клітин починається в місці переходу базального епітелію бронхів в альвеолярний тип клітин [38, 46, 55], що підтверджує відому загальноморфологічну особливість розвитку патологічного процесу саме в місці переходу одного типу епітелію в інший. Такі переходи виявляють у легенях впродовж усіх бронхів різного калібру [66].

Низка науковців називають такі клітини «бронхіолоальвеолярними стовбуровими клітинами» (Bronchioalveolar stem cells — BASCs) [53, 55, 75, 76]. Установлений феномен має загальне патологоанатомічне і загальнобіологічне значення в розвитку захворювань легень. Місце переходу одного епітелію в інший називається «Status resistance minimum», тобто найменш стійке місце під час дії патогенних реагентів. На цьому загально визнаному принципі (тобто в місці переходу циліндричного епітелію цервікального каналу в плоский епітелій ектоцервіксу, тобто в місці стику, звідки беруть матеріал для морфологічного дослідження) побудований клініко-морфологічний скринінг передраку і раку шийки матки у мільйонів жінок усього світу.

Відомі численні висновки патологоанатомів, які при вивченні гістологічної структури РЛ в одній пухлині виявляли ділянки різних гістологічних типів і ступенів диференціювання, що може опосередковано свідчити про єдиний генез розвитку РЛ [15, 42, 54, 59, 69, 82, 86, 87, 97].

Крім того, низка авторів стверджують, що аденокарцинома розвивається з альвеолярного епітелію [14, 27, 31, 33, 34, 58, 60, 91, 94]. Також наявні дані про розвиток аденокарциноми в центральних відділах легень, де є місце переходу базального епітелію бронха в альвеолярний [17, 67].

Плоскоклітинний РЛ, як передбачає W.D. Travis [91], починається з базальних клітин бронхіального епітелію, з якого можуть розвиватися різні гістологічні типи РЛ, що наближує автора до істинного джерела початку розвитку згаданого захворювання. Результати досліджень низки авторів свідчать про однакову ефективність лікування залозистого і плоскоклітинного РЛ, що теж може опосередковано підтвердити їх єдиний генез [71].

Окремим напрямком розвитку РЛ є вивчення розповсюдження клітин РЛ по паренхімі легень. Автори дійшли висновку, що РЛ поширюється в легенях по повітронесних шляхах [35, 49–51, 61, 63, 78, 79, 84, 88, 89, 92, 98].

У публікаціях, в яких йдеться про гістогенез РЛ, автори тільки в передбачуваній формі пишуть про різні джерела розвитку цього захворювання, тобто питання залишається відкритим [31, 32, 91, 36, 40, 56, 90].

Надзвичайно суттєвим є твердження А.А. Have-Opbroek та співавторів [44] про онкофетальний механізм канцерогенезу. Цю ідею підтверджують своїми дослідженнями Н. Kathiriya та співавтори [52]. Дослідниками зафіксовано, що пошкоджені клітини циліндричного епітелію в період відновлення спочатку набувають морфологічних ознак альвеолярного епітелію і поступово диференціюються в циліндричний. Результати дослі-

джен свідчать про те, що саме клітини альвеолярного епітелію можна вважати філогенетичними СК легень, а відтак і СК РЛ.

За результатами аналізу великого обсягу медичної літератури XXI ст. (більше 60 публікацій) та експериментальними даними, автори різних країн світу не дійшли єдиного висновку щодо джерела розвитку РЛ [37], що свідчить про необхідність поглибленого вивчення гістогенезу РЛ і обґрунтовує необхідність у подальших дослідженнях.

Крім того, виключення з Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) РЛ бронхіолоальвеолярного типу [90, 91] підтверджує невизначеність єдиного джерела розвитку РЛ і зумовлює важливість подальшого вивчення згаданого питання.

Мета дослідження — обґрунтування єдиного джерела розвитку і характерної структури росту РЛ.

Ключовим моментом в онкоморфології є визначення гістогенезу пухлини, від чого залежить діагностика гістологічного типу і початок патогенетичного лікування. За даними спеціальної літератури встановлено, що існують різні погляди на причину розвитку і характер росту РЛ [2, 6, 7, 10, 11, 22, 23, 28–30, 68].

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цій статті наведено результати багатьох наших досліджень, які виконувалися паралельно для верифікації патологічних процесів у легенях хворих, які обстежувалися в Національному інституті раку. Починаючи з 80-х років минулого сторіччя всі розробки відносно РЛ ми проводили під кутом визначення джерела розвитку РЛ, так як відомі дані медичної літератури свідчили про однозначний генез РЛ з бронхіального епітелію, а це не співпадало з нашими результатами [1–12, 28–30]. Інтерпретацію багатьох досліджень ми вивчаємо в цьому матеріалі. Цитологічні дослідження ексфолютивних і пункційних матеріалів проведені від сотень хворих з РЛ. Діагностичний ексфолютивний матеріал (807 осіб) забарвлювали за методами Паппенгейма, Папаніколау, W. Howell, D. Black, вивчали макроскопічні й мікроскопічні дані за операційними матеріалами 120 хворих на РЛ. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином за Папаніколау і за W. Howell, D. Black. Імуногістохімічні дослідження проводили з моноклоналами Ki-67 та PCNA (фірми DAKO). Мікроскопічні дослідження виконували за допомогою мікроскопів Olympus BX41, Olympus CX41 зі збільшеннями $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$; $\times 1000$.

Нозологічні форми верифікували згідно з новими міжнародними гістологічними класифікаціями [90, 91].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вважалося логічним, що в разі отримання матеріалу з екзофітно розвиненої в бронхах пухлини під час виконання фібро-бронхоскопії (ФБС) у цитологічному препараті повинні бути пухлинні клітини. Але багато років, оцінюючи ексфолютивний матеріал від хворих на РЛ, ми впевнилися, що в ньому не завжди можна знайти ракові клітини. Цей факт спонукав нас провести окреме спеціальне дослідження зіскребоків з екзофітних пухлин у бронхах на операційному матеріалі [29] і співставити отримані дані з результатами цитологічної діагностики при виконанні ФБС-обстеження пацієнтів. За результатами проведених цитологічних досліджень на операційному [29] і поточному ексфолютивному діагностичному матеріалі встановлено, що є підґрунтя стверджувати, що ексфолютивна цитологічна діагностика РЛ можлива лише в 28–33% залежно від стану проростання ракової пухлини у слизову оболонку бронхів (табл. 1).

Встановлений феномен є 1-м імовірним доказом того, що результати ексфолютивної цитологічної діагностики залежать від рівня вrostання РЛ в стінку слизової оболонки і проростання циліндричного епітелію, який його вистилає.

Водночас макроскопічне вивчення операційного матеріалу у 120 хворих на РЛ дозволило виявити характер росту РЛ по відношенню до стінки бронха і циліндричного епітелію (табл. 2). По об'єму перибронхіальна частина ракової пухлини була в 5–40 разів більша, ніж ендобронхіальна. Ре-

Таблиця 1 Цитологічне ексфолютивне дослідження (n=807)

Діагностичне (n=776)		Експериментальне (n=31)	
Виявлені, %			
Клітини раку	Клітини циліндричного епітелію	Клітини раку	Клітини циліндричного епітелію
28–33	72–67	36	64

Таблиця 2 Макроскопічне дослідження операційного матеріалу залежно від ураження стінки бронхів (n=120)

Ендобронхіально		Ендо-, перибронхіально		Перибронхіально	
n	%	n	%	n	%
20	17	6	5	94	78

Таблиця 3 Гістологічне дослідження, визначення характеру росту РЛ в альвеолах легень (n=120)

Плоскоклітинний рак	Аденокарцинома	Дрібноклітинний рак
100%	85%	60%

зультати виконаних досліджень можна пояснити множинними (мультифокальними) джерелами розвитку РЛ, переважно перибронхіальними.

Виявлений ріст РЛ в альвеолах в гістологічних препаратах у всіх 100% спостережень з плоскоклітинним РЛ, у 85% — у препаратах АК і в 60% — дрібноклітинного РЛ. Також відмічено ріст у вигляді солідних пластів у всіх фенотипічних варіантах РЛ, але переважно у структурі дрібноклітинного РЛ (табл. 3). Особливість будови останнього полягає в тому, що ріст цього типу раку проходить більш швидко, і в альвеолах він виглядає солідним, тобто ракові клітини повністю заповнюють альвеоли. Свідченням того, що збільшення розміру пухлини проходить в альвеолах, є наявність чітких міжальвеолярних перетинок, в яких часто можна виявити судини з еритроцитами (рис. 2–5).

Вивчені квантитативні показники ядерцеутворювальних ділянок (ЯУД) хромосом клітин недрібноклітинного (плоскоклітинного і залозистого) типу РЛ, які свідчать про подібний рівень нуклеопротейдних процесів в ядрах залозистого раку ($8,7 \pm 0,1$) і плоскоклітинного — ($7,9 \pm 0,1$) варіантів, що наближує їх за біологічною суттю й опосередковано може свідчити про їх єдиний генез. Визначені доказові показники морфофункціональних типів (МФТ) ЯУД хромосом в ядрах АТІІ (СК) з ознаками проліферації, які становили $5,3 \pm 0,1$ порівняно з АТІІ без морфологічних змін ($3,8 \pm 0,1$), що може свідчити про кількісне збільшення нуклеопротейдних речовин в СК і підтверджує процес їх можливої малігнізації, тобто, іншими словами, бути причиною розвитку РЛ.

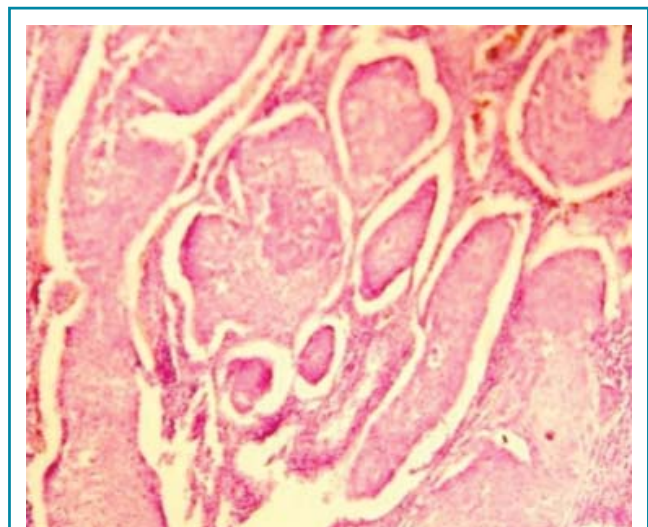


Рис. 2. Залозистий РЛ. Ріст РЛ в альвеолах. Гістологічний препарат. Гематоксилін-еозин, $\times 200$

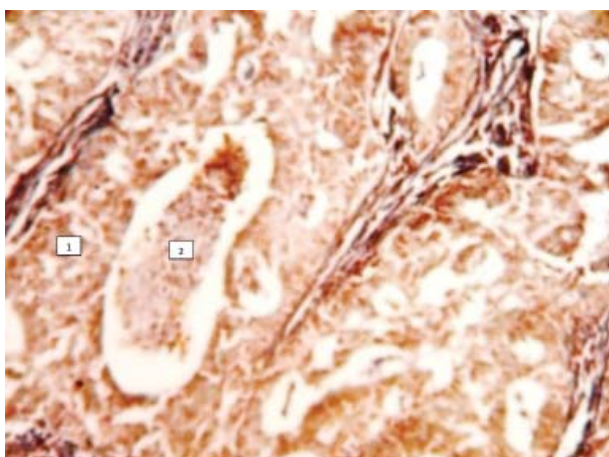


Рис. 3. Помірnodиференційований плоскоклітинний рак легень. Рістраку легень в альвеолі (1). У центрі альвеоли встановлено некроз (2). Гістологічний препарат. Howell W., Black D.; $\times 1000$

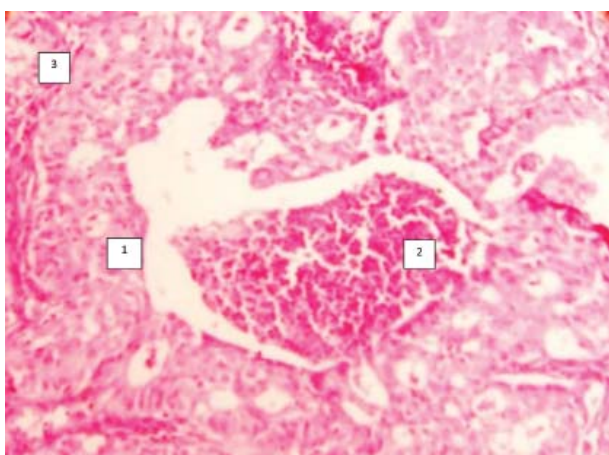


Рис. 4. Низькодиференційований плоскоклітинний рак. Солідний ріст в альвеолі (1). У центрі альвеоли розпад раку (2), міжальвеолярні перетинки (3). Гістологічний препарат. Гематоксилін-еозин, $\times 1000$

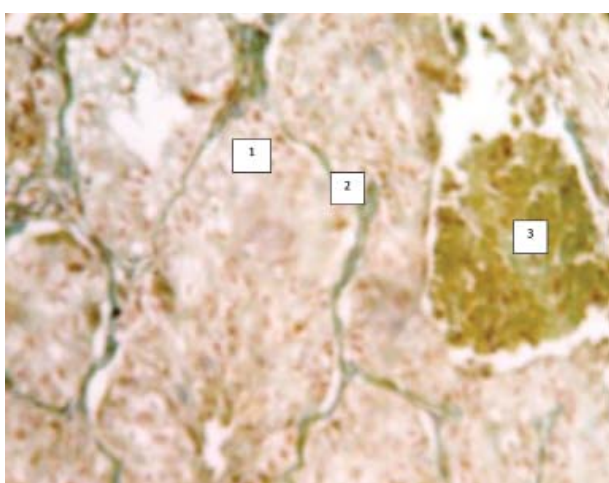


Рис. 5. Залозистий рак. Ріст пухлини в альвеолах (1). Міжальвеолярні зелені перетинки (2). Справа в центрі альвеоли — некротичні маси і ракові клітини (3). Гістологічний препарат. Папаніколау, $\times 1000$

Наступним етапом нашого дослідження було визначення наявності пухлинних клітин та АТП з їх морфологічними ознаками в макроскопічно не змінній паренхімі видаленої доли легень з пухлиною. Для цього проведене спеціальне цитологічне дослідження у 23 хворих. З розрізів паренхіми легень на відстані 2 см і віддаленішої ділянки — 5 см і більше від периферичного краю пухлини (до вісцеральної плеври) виконані зіскребки з подальшим вивченням цитологічних препаратів [7].

У результаті досліджень встановлено, що у всіх зазначених місцях на різній відстані від периферичного краю видаленої пухлини знайдені клітини раку і АТП з ознаками проліферації і атипії, що свідчать про розповсюдження ракових клітин по незмінній паренхімі від периферичного краю видаленої пухлини до вісцеральної плеври. Зафіксоване явище може засвідчити поширеність ракових клітин від основного пухлинного вузла або множинний мультифокальний початок розвитку РЛ. Для уточнення виявленого явища проведено гістологічні дослідження, про які буде написано нижче.

Виявлені клітини АТП з ознаками проліферації й наявністю атипії, визначені не тільки за цитоморфологічними, але і за цитогенетичними (за морфофункціональними типами ЯУД хромосом) змінами та підтверджує їх малігнізацію, а також може бути джерелом розвитку РЛ [7].

Окреме дослідження гістологічних препаратів помірnodиференційованого і низькодиференційованого плоскоклітинного РЛ, імпрегнованих розчином срібла за методикою W. Howell, D. Black, дозволило визначити позаядерцеві аргентофільні гранули (ПАГ) в клітинах альвеолярного епітелію без морфологічних змін, з ознаками проліферації і вираженої атипії, характерної для ракової пухлини. Установлена закономірність збільшення кількості показників і характеру розміщення ПАГ по мірі наростання ознак проліферації і атипії в клітинах АТП і дозволяє об'єктивно доказовим квантитативним методом підтвердити можливість їх малігнізації і пухлинної трансформації, що може підтвердити розвиток РЛ з альвеолярного епітелію (див. рис. 5, 7). Проведені цитоморфологічні, цитогенетичні (МФГ ЯУД) та ультраструктурні дослідження ракових клітин і АТП дають підстави стверджувати про мультифокальний ріст периферичного РЛ і підтвердити альвеологенну причину його розвитку [22, 23].

Виявлений ріст РЛ в альвеолах у гістологічних препаратах у всіх 100% спостережень з плоскоклітинним типом, у 85% — у препаратах аденокарциноми і в 60% — дрібноклітинного варіанта. Водночас відмічено ріст у вигляді солідних пластів у всіх фенотипічних варіантах РЛ, але переважав у структурі дрібноклітинного РЛ (див. табл. 3). Особливість будови останнього полягає в тому, що ріст цього типу раку проходить більш швидко, і в альвеолах він виглядає солідним, тобто ракові клітини повністю заповнюють альвеоли. Свідченням того, що ріст пухлини відбувається в альвеолах, є наявність чітких міжальвеолярних перетинок, в яких часто можна виявити судини з еритроцитами (див. рис. 3, 5).

Вивчення гістологічних препаратів різних фенотипічних варіантів РЛ дозволило нам установити пріоритетний, не описаний у медичній літературі фундаментальний факт в онкопультимології — характерний ріст РЛ, який починається зі стовбурових альвеолярних клітин, що знаходяться на базальній мембрані альвеоли і поширюється в напрямку до її центру, в якому розвивається некроз. Серед некротичних мас визначають пухлинні клітини з ознаками різного ступеня розпаду. Наявні місця, в яких ракові клітини відділяються від солідної структури пухлини, що достовірно свідчить про розпад пухлини в центрі солідної структури РЛ (див. рис. 3, 6, 7). Описаний процес є загальновідомою ознакою морфогенезу ракових пухлин, коли в їх центрі розвивається некроз у результаті швидкого розмноження пухлинних клітин і нестачі кровопостачання. Напрямок росту РЛ в альвеолах підтверджується численними достовірними морфологічними показниками. Це некротичні дрібнозернисті маси з пухлинними клітинами, які відділяються від внутрішніх країв солідних структур РЛ. В імуногістохімічних дослідженнях з моноклональними

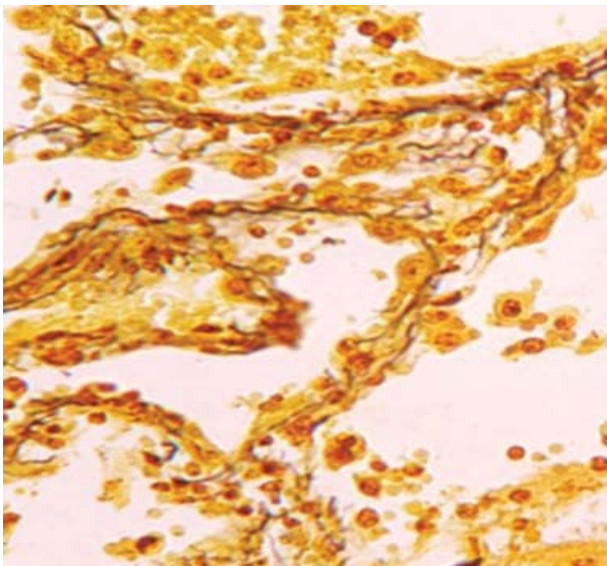


Рис. 6. Плоскоклітинний рак. Ріст РЛ в альвеолах. Гістологічний препарат. W. Howell, D. Black, $\times 600$

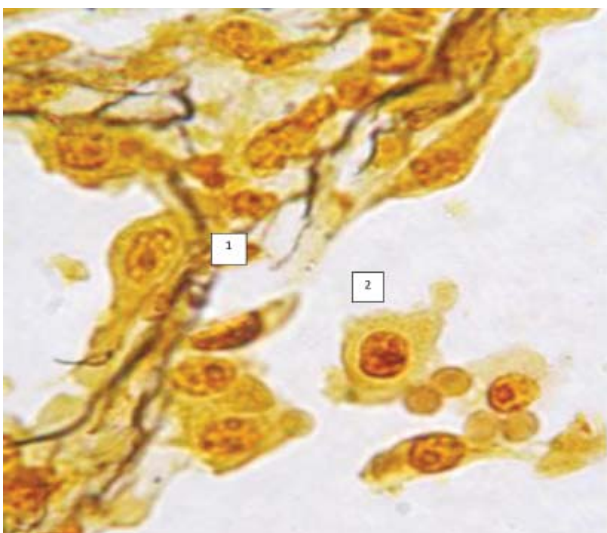


Рис. 7. Фрагмент рис. 6, $\times 1000$. У просвіті альвеоли ракові клітини, які відділяються від базальної мембрани (1). Наявні ЯУД хромосом (2). W. Howell, D. Black, $\times 1000$

антитілами Ki-67 та PCNA виявлено ступінь вищої проліферативної активності пухлинних клітин, які знаходяться на базальній мембрані і значно нижчої в середині альвеоли, що підтверджує напрямок росту РЛ від базальної мембрани до її центру (див. рис. 8, 9).

ВИКОНАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОЗВОЛИЛИ СФОРМУЛЮВАТИ НИЗКУ ВИСНОВКІВ:

1. У результатах цитологічної експліативної діагностики (776 хворих) зафіксовано цілісність циліндричного епітелію в 67–72% випадків, тобто ракові пухлини в бронхах у переважній більшості росли під ним, і це підтверджено спеціальним дослідженням зіскребків з екзофітної пухлини в бронхах за операційними матеріалами, що в 64% випадків не уможливило отримання пухлинних клітин.

2. Ріст РЛ (120 хв) в 94 (78%) пацієнтів має перибронхіальний ріст, тільки ендобронхіальний — у 20 (17%) і енто-перибронхіальний — у 6 (5%). За об'ємом перибронхіальна частина ракової пухлини була в 5–40 разів більша, ніж ендобронхіальна, що підтверджує переважний перибронхіальний, а не ендобронхіальний ріст РЛ.

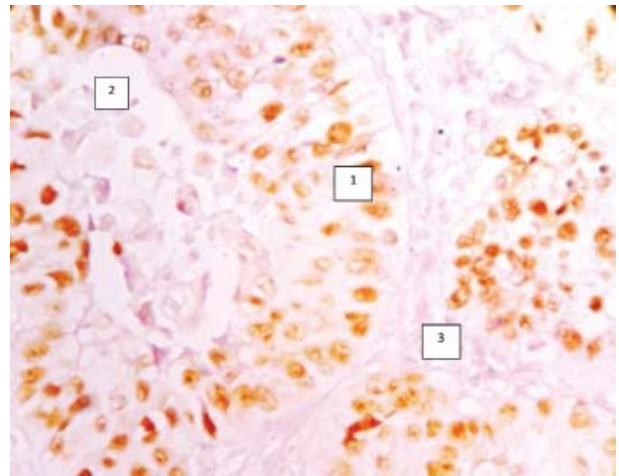


Рис. 8. Залозистий РЛ. Позитивна реакція з Ki-67 в клітинах, що ростуть від базальної мембрани альвеол (1), у центрі — світлі некротизовані ракові клітини (2). Світлі міжальвеолярні перетинки (3). Гістологічний препарат, $\times 400$

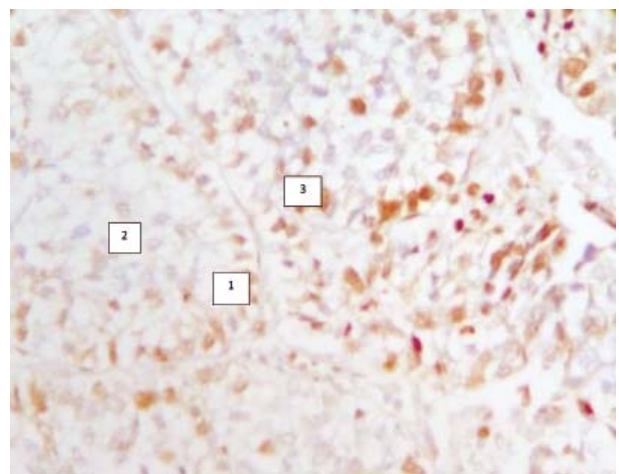


Рис. 9. Залозистий РЛ. Базальні клітини забарвлюються більш інтенсивно (1), некротизовані ракові клітини (2), міжальвеолярні перетинки (3). Імуногістохімічна реакція (PCNA). Гістологічний препарат, $\times 200$

3. Квантитативні показники цитогенетичних досліджень (ядрце утворювальних ділянок ЯУД) хромосом мали близькі значення в елементах недрібноклітинних форм РЛ, що підтверджує єдиний їх генез.

4. Виявлені АТП з ознаками проліферації і наявністю атипії, визначені не тільки за цитоморфологічними, але і за цитогенетичними — ЯУД (за МФТ ядерцевих організаторів) змінами та підтверджує їх малігнізацію, що може бути джерелом розвитку РЛ.

5. Установлена закономірність збільшення кількості показників і характеру розміщення ПАГ в ядрах клітин по мірі наростання ознак проліферації і атипії в клітинах АТП дозволяє об'єктивно підтвердити можливість їх малігнізації і пухлинної трансформації та підтвердити розвиток РЛ з альвеолярного епітелію.

6. Вивчення гістологічних препаратів різних фенотипічних варіантів РЛ дозволило нам установити пріоритетний, не описаний у медичній літературі фундаментальний факт в онкопульмонології — характерний ріст РЛ, який починається від базальної мембрани альвеоли і поширюється в напрямку до її центру, що доведено численними достовірними морфологічними показниками та імуногістохімічними дослідженнями, які дозволили виявити ступінь проліферативної активності клітин у різних шарах пухлини, яка росте в альвеолі (Ki-67 та PCNA).

7. Результати наших досліджень можуть бути покладені в основу нового напрямку введення (циторедуктивних) лікарських форм — ендобронхіальної чи пункційним способом прищільно та імунологічних засобів для поліпшення місцевого і загального імунного статусу, що може забезпечити підвищення ефективності консервативного лікування хворих на РЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Болгова, Л. С., & Туганова, Т. Н. (2013). Распределение внеядрышковых аргентофильных гранул в альвеолярном эпителии легкого в процессе опухолевой трансформации. *Новости клинической цитологии России*, 1–2(17), 9–12.
- Болгова, Л. С. (1999). О гистогенезе рака легкого. *Онкология*, 4, 262–265.
- Болгова, Л. С. (2001). Метоплазия и дисплазия бронхиального эпителия (обзор литературы и современное представление). *Клиническая лабораторная диагностика*, 1, 46–49.
- Болгова, Л. С. (2001). Научное обоснование оптимизации цитологической диагностики рака легкого. *Лабораторная диагностика*, 3, 53–56.
- Болгова, Л. С., & Туганова, Т. Н. (2013). *Рак легкого: вопросы гистогенеза и цитологической диагностики*. Київ: KIM.
- Болгова, Л. С., & Ярошук, Т. М. (2010). Гистогенез рака легкого. *Вопросы онкологии*, 56(4), 469–476.
- Болгова, Л. С., Алексеев, О. И., Туганова, Т. Н., Зотиков, Л. А., & Кротевич, М. С. (2008). Цитологические, цитогенетические и ультраструктурные исследования при изучении гистогенеза железистого рака легкого. *Онкология*, 10(3), 334–338.
- Болгова, Л. С., Туганова, Т. Н., Алексеев, О. И., Кротевич, М. С., & Шестакова, Т. С. (2010). Патологоанатомическое изучение характера роста и распространения рака легкого для уточнения гистогенеза. *Онкология*, 12(1), 112–126.
- Болгова, Л. С., Гордиенко, Т. М., Манцуров, Н. Е., Крохмалев, С. Н., & Ковальчук, Э. Н. (2009). Экспрессивная цитологическая диагностика рака легкого по бронхоскопическому материалу. *Клиническая лабораторная диагностика*, 3, 15–17.
- Болгова, Л. С., Туганова, Т. М., & Пономаренко, А. О. (2021). Cytological research of exophytic tumors of the bronchi and the growth pattern of lung cancer. *NaUKMA Research Papers. Biology and Ecology*, 4, 26–31. doi: 10.18523/2617-4529.2021.4.26-31.
- Болгова, Л. С., Туганова, Т. М., Алексеев, О. И., Пономаренко, А. О., & Захаричев, В. Д. (2022). Гистогенез раку легкого — етапи дослідження. *Медицина інформатики та інженерія*, 3(59), 30–41. doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13371.
- Болгова, Л. С., Туганова, Т. Н., Алексеев, О. И., & Ярошук, Т. М. (2011). Исследование ядрышковых организаторов хромосом в эпителии паренхимы легкого для уточнения гистогенеза железистого рака. *Онкология*, 13(1), 17–21.
- Вейбель, Э. Р. (1970). *Морфометрия легких человека*. Москва: Медицина.
- Демура, С. А., Коган, Э. А., & Горячина, В. Л. (2018). Хроническая заболевания, предрак и рак легкого, ассоциированные с патологией булловидных клеток респираторных и терминальных бронхиол. *Архив патологии*, 80(5), 63–68. doi.org/10.17116/patol20188005163.
- Ерохин, В. В., & Романова, Л. К. (2000). *Клеточная биология легких в норме и при патологии*. Москва: Медицина.
- Есипова, И. К. (1975). *Легкое в норме*. Новосибирск: Наука.
- Есипова, И. К. (1975). *Легкое в патологии*. Новосибирск: Наука.
- Загоруйко, А. К., & Аскари, Т. А. (2002). *Атлас ультраструктурной морфологии респираторного отдела легких*. Симферополь: AZ — PRESS — СОНАТ.
- Максимович, Н. А. (1980). Патологическая анатомия острых респираторных заболеваний и их значение в детской летальности. *Архив патологии*, 7, 20–24.
- Непомнящих, Г. И. (2005). *Биопсия бронхов: Морфогенез общепатологических процессов в легких*. Москва: Изд-во РАНМ.
- Непомнящих, Г. И., Левецкий, В. А., Долговых, А. К., & Наумова, Л. А. (2002). Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов крупных бронхов при раке легкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 134(8), 227–232.
- Туганова, Т. Н., & Болгова, Л. С. (2011). Сравнительные данные цитогенетических показателей альвеолярного эпителия и опухолевых клеток при плоскоклеточном раке легкого. *Клиническая онкология*, 3(3), 102–106.
- Туганова, Т. Н., Болгова, Л. С., & Ярошук, Т. М. (2011). Исследования ядрышковых организаторов хромосом и эпителии паренхимы легкого для уточнения гистогенеза железистого рака. *Онкология*, 13(1), 17–21.
- Федоренко, З. П., Сумкина, О. В., Горох, Е. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). *Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби*. Бюлетень Національного канцер-реєстру України (Vol. 23). Кривийозіський: Поліум.
- Bains, S., Eguchi, T., Warth, A., Yeh, Y. C., Nitadori, J. I., Woo, K. M., ... Adusumilli, P. S. (2019). Procedure-specific risk prediction for recurrence in Patients undergoing lobectomy or sublobar resection for small (<2 cm) lung adenocarcinoma: an international cohort analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(1), 72–86.
- Beers, M. Y., & Moodley, Y. (2017). When Is an Alveolar Type 2 Cell an Alveolar Type Cell? A Conundrum for Lung Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. *American Journal of respiratory cell and molecular biology*, 57, 118–127. doi.org/10.1165/rcmb.2016-0426PS.
- Bertoncello, I. (2015). *Stem Cells in the Lung. Development, Repair and Regeneration*. Springer.
- Bolgova, L. S., Tuganova, T. N., Alekseenko, O. I., & Ponomarenko, A. A. (2022). On the origin of lung cancer development. *Experimental oncology*, 44(1), 17–22. doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17227.
- Bolgova, L. S., Tuganova, T. N., Alekseenko, O. I., Litvinets, O. M., Suprun, G. A., & Ponomarenko, A. A. (2020). Histogenesis of central lung cancer: cytological investigation. *Experimental oncology*, 42(4), 310–313. doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15232.
- Bolgova, L. S., & Ponomarenko, A. A. (2020). Features of growth of peripheral lung cancer according to the results of macroscopic and cytological research. *NaUKMA Research Papers. Biology and Ecology*, 3, 43–47. doi: 10.18523/2617-4529.2020.3.43-47.
- Brambilla, E., & Travis, W. D. (2004). *Adenosquamous carcinoma*. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press.
- Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., & Wong, K. K. (2014). Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature Reviews Cancer*, 14(8), 535–546. doi.org/10.1038/nrc3775.
- Dai, C., Xie, H., Su, H., She, Y., Zhu, E., Fan, Z., ... Chen, C. (2017). Tumor spread through air spaces affects the recurrence and Overall survival in patients with lung adenocarcinoma >2 to 3 cm. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(7), 1052–1060.
- Desai, T. J., Brownfield, D. G., & Krasnow, M. A. (2014). Alveolar progenitor and Stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature*, 507(7491), 190–194.
- Eguchi, T., Kameda, K., Lu, S., Bott, M. J., Tan, K. S., Montecalvo, J., ... Adusumilli, P. S. (2019). Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T1 lung adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(1), 87–98.
- Eramo, A., Lotti, F., & Sette, G. (2008). Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death & Differentiation*, 15(3), 504–514.
- Ferone, G., Lee, M. C., Sage, J., & Berns, A. (2020). Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies. *Genes & Development*, 34(15–16), 1017–1032. doi: 10.1101/gad.338228.120.
- Frank, D. B., Penkala, I. J., Zepp, J. A., Sivakumar, A., Linares-Saldana, R., Zacharias, W. J., ... Morrissey, E. E. (2019). Early lineage specification defines alveolar Epithelial ontogeny in the murine lung. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(10), 4362–4371. doi.org/10.1073/pnas.1813952116.
- Giangreco, A., Reynolds, S. D., & Stripp, B. R. (2002). Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. *American journal of pathology*, 161(1), 173–182.
- Grigoryeva, E. S., Kokova, D. A., Gratchev, A. N., Cherdynytsev, E. S., Buldakov, M. A., ... Cherdynytseva, N. V. (2015). Smoking-related DNA adducts as potential diagnostic markers of lung cancer: new perspectives. *Experimental oncology*, 37(1), 5–12.
- Guida, F., Sun, N., Bantis, L. E., Muller, D. C., Li, P., Taguchi, A., ... Hanash, S. M. (2018). Assessment of Lung Cancer Risk on the Basis of a Biomarker Panel of Circulating Proteins. *JAMA Oncology*, 4(10), e182078. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0278.
- Hanna, J. M., & Onaitis, M. W. (2013). Cell of origin of lung cancer. *Journal of Carcinogenesis and Mutagenesis*, 12, 6. doi: 10.4103/1477-3163.109033.
- Hassan, W. A., Takebayashi, S. I., & Abdalla, M. O. (2017). Correlation between histone acetylation and expression of Notch I in human lung carcinoma and its role in combinant small-cell lung carcinoma. *Laboratory Investigation*, 97(8), 913–921. doi: 10.1038/labinvest.2017.36.
- Have-Opbroek, A. A., Benfield, J. R., van Krieken, J. H., & Dijkman, J. H. (1997). The alveolar type II cell in the genesis of human adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Histopathology*, 12, 319–336.
- Heng, W. S., Gosens, R., & Kruyt, F. (2019). Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta*, 160, 121–133. doi.org/10.1016/j.bbcp.2018.12.010.
- Hogan, B. L., Barkauskas, C. E., Chapman, H. A., Epstein, J. A., Jain, R., Hsia, C. C., ... Morrissey, E. E. (2014). Repair and Regeneration of the Respiratory System: Complexity, Plasticity, and Mechanisms of Lung Stem Cell Function. *Cell Stem Cell*, 15(2), 123–38. doi.org/10.1016/j.stem.2014.07.012.
- Ito, T., Kato, H., Konaka, C., Hiroyuki, M., Hayata, I., & Ebihara, Y. (1988). A case of Roentgenographically occult triple lung cancer. *Haigan. Lung cancer*, 28(7), 895–900.
- Ito, T., Kato, N., Konaka, C., Hiroyuki, M., Hayata, I., & Ebihara, Y. (1988). A case of roentgenographically occult triple lung cancer. *Lung cancer*, 28(7), 895–900.
- Kadota, K., Kushida, Y., Kagawa, S., Ishikawa, R., Ibuki, E., Inoue, K., ... Haba, R. (2019) Limited resection is associated with higher risk of locoregional recurrence than lobectomy in stage I lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces. *American Journal of Surgical Pathology*, 43(8), 1033–1041. doi: 10.1097/PAS.0000000000001285.
- Kadota, K., Kushida, Y., Katsuki, N., Ishikawa, R., Ibuki, E., Motoyama, M., ... Haba, R. (2017). Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 41(8), 1077–1086. doi.org/10.1097/PAS.0000000000000872.
- Kadota, K., Nitadori, J., Sima, C. S., Ujicie, H., Rizk, N. P., Jones, D. R., ... Travis, W. D. (2015). Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small Stage I lung adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(5), 806–814. doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486.
- Kathiriyai, J. J., Brumwell, A. N., Jackson, J. R., Tang, X., & Chapman, H. A. (2020). Distinct Airway Epithelial Stem Cells Hide among Club Cells but Mobilize to Promote Alveolar Regeneration. *Cell Stem Cell*, 26(3), 346–358.e4. doi: 10.1016/j.stem.2019.12.014.
- Kato, T., Oka, K., Nakamura, T., & Ito, A. (2015). Bronchioalveolar morphogenesis of human bronchial epithelial cells depending upon hepatocyte growth factor. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(12), 2818–2826. doi: 10.1111/jcmm.12672.
- Kentaro T. (1983). Multiple primary lung cancer including preinvasives squamous cancer and peripheral adenocarcinoma. *Lung cancer*, 23(4), 527–535.
- Kim, C. F., Jackson, E. L., Woolfenden, A. E., Lawrence, S., Babar, I., Vogel, S., ... Jacks, T. (2005). Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell*, 121(6), 823–835. doi: 10.1016/j.cell.2005.03.032.
- Kitamura, H., Kameda, Y., Ito, T., & Hayashi, H. (1999). Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 111, 610–622. doi: 10.1093/ajcp/111.5.610.
- Коган, Е. А., Кичигина, О. Н., Демура, С. А., & Остапенко, В. И. (2012). Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких. *Архив патологии*, 74(3), 37–43.
- Коган, Е., Кодолова, І., & Сеханова, С. (1988). Морфогенез периферического рака легкого. *Архив патологии*, 50(6), 26–34.
- Коган, Е. (1989). Предрак и рак легкого. *Архив патологии*, 51(11), 76–83.
- Lii, P.-X., Zhou X.-H., Luo, B., & Ren X.-G. (2007). The CT findings of endobronchial spread in lung adenocarcinoma. *Chinese Journal of Radiology*, 41(5), 475–479.
- Liu, H., Yin, Q., Yang, G., & Qie, P. (2019). Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathology Oncology Research*, 25(4), 1303–1310. doi.org/10.1007/s12253-019-00616-1.
- Liu, X., & Engelhardt, J. F. (2008) The Glandular Stem/Progenitor Cell Niche in Airway Development and Repair. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(6), 682–688. doi: 10.1513/pats.200801-003AW.
- Lu, S., Tan, K. S., Kadota, K., Eguchi, T., Bains, S., Rektman, N., ... Travis, W. D. (2017). Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence

and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(2), 223–234. doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.129.

64. Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4), 200607. doi: 10.1183/13993003.200607-2020.
65. Matsumoto, K., Arai, T., Tanaka, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., ... Nishio, K. (2009). mTOR signal and hypoxia-inducible factor-1 Alpha regulate CD133 expression in cancer cells. *Cancer Research*, 69(18), 7160–7164. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1289.
66. Navarro, S., & Driscoll, B. (2017). Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review. *Gerontology*, 63(3), 270–280. doi.org/10.1159/00045108.
67. Netter, F. (2019). *Atlas of human anatomy*. Amsterdam: Elsevier.
68. Okudela, K., Kojima, Y., Matsumura, M., Arai, H., Umeda, S., Tateishi, Y., ... Ohashi, K. (2018). Relationship between non-TRU lung adenocarcinomas and Bronchiolar metaplasia — potential implication in their histogenesis. *Histology and Histopathology*, 33(3), 317–326. doi: 10.14670/HH-11-935.
69. Pennycuik, A., & Janes, S. M. (2020). On the origin of lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(6), 646–647. doi.org/10.1164/ajrccm.201911-2176ED.
70. Pezzella, F., & Gatter, K. (2015). Non-angiogenic tumours unveil a new chapter in cancer biology. *Journal of Pathology*, 235, 381–383. doi: 10.1002/path.4474.
71. Quint, L. E., Tummala, S., Brisson, L. J., Francis, I. R., Krupnick, A. S., Kazerooni, E. A., ... Orringer, M. B. (1996). Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 62(1), 246–250. doi: 10.1016/0003-4975(96)00220-2.
72. Reynolds, S. D., Giangreco, A., Power, J. H. T., & Stripp, B. R. (2000). Neuroepithelial bodies of pulmonary air ways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *American Journal of Pathology*, 156(1), 269–278. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64727-X.
73. Rockx, B., Kuiken, T., Herfst, S., Bestebroer, T., Lamers, M. M., Oude Munnink, B. B., ... Haagmans, B. L. (2020). Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, 368(6494), 1012–1015. doi: 10.1126/science.abb7314.
74. Ruuji, T., Hisashi, N., Yuji, M., & Shosaku A. (1999). Cancer surveillance with growth as a polyp in pulmonary bull. *Lung Cancer*, 39(2), 165–170.
75. Sainz de Aja, J., Dost, A. F. M., & Kim, C. F. (2021). Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *Journal of Internal Medicine*, 289(5), 629–635. doi: 10.1111/joim.13201.
76. Salahuddin, A. A., Choi, S. S., Rustagi, A., Zhu, J., van Unen, V., de la O, S. M., ... Kuo, C. J. (2020). Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature*, 588(7839), 670–675. doi: 10.1038/s41586-020-3014-1.
77. Semenova, E. A., Nagel, R., & Berns, A. (2015). Origins, genetic landscape, and emerging therapies of Small cell lung cancer. *Genes & Development*, 29(14), 1447–1462. doi: 10.1101/gad.263145.115.
78. Shiono, S., & Yanagawa, N. (2016). Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23, 567–572. doi: 10.1093/icvts/iww211.
79. Shiono, S., Endo, M., Suzuki, K., Yamizumi, K., Hayasaka, K., & Yanagawa, N. (2018). Spread through air spaces is a prognostic factor in sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 106, 354–360. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.076.
80. Situ, D., Wang, J., Ma, Y., Zhu, Z., Hu, Y., Long, H., & Rong, T. (2011). Expression and prognostic Relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*, 28(1), 596–604. doi.org/10.1007/s12032-010-9752-4.
81. Sneddon, J. B., & Werb, Z. (2007). Location, location, location: the cancer stem cells Niche. *Cell Stem Cell*, 1(6), 607–611. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.009.
82. Sousa, V. M. L., & Carvalho, L. (2018). Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology*, 85, 96–107. doi: 10.1159/000487440.
83. Stahel, R. A., Peters, S., & Garassino, M. (2019). *Thoracic tumours. Essentials for clinicians*. 11 ed. University Hospital Zürich. Zürich: ESMO Press.
84. Sun, P. L., Liu, J. N., Cao, L. Q., Yao, M., & Gao, H. W. (2017). To evaluate the clinicopathologic Characteristics and outcome of tumor cells spreading through air spaces in patients with adenocarcinoma of lung. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 46, 303–308. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.05.004.
85. 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. *Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. doi.org/10.3322/caac.21660.
86. Sutherland, K. D., & Berns, A. (2010). Cell of origin of lung cancer. *Molecular Oncology*, 4(5), 397–403. doi: 10.1016/j.molonc.2010.05.002.
87. Sutherland, K. D., Proost, N., Brouns, I., Adriaensen, D., Song, J. Y., & Berns, A. (2011). Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell*, 19(6), 754–764. doi: 10.1016/j.ccr.2011.04.019.
88. Terada, Y., Takahashi, T., Morita, S., Kashiwabara, K., Nagayama, K., Nitadori, J. I., ... Nakajima, J. (2019). Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma. *Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 29, 442–448. doi: 10.1093/icvts/ivz116.
89. Toyokawa, G., Yamada, Y., Tagawa, T., Kozuma, Y., Matsubara, T., Haratake, N., ... Maehara, Y. (2018). Significance of spread through air spaces in developed pathological Stage I lung adenocarcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, 105, 1655–1663. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.037.
90. Travis, W., Nicholson, S., & Hirsch, F. R. (2004). *Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press.
91. Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K., & Harris, C. C. (2004). *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press.
92. Uruga, H., Fujii, T., Fujimori, S., Kohno, T., & Kishi, K. (2017). Semiquantitative assessment of tumor spread through air spaces (STAS) in early-stage lung adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, 12, 1046–1051. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.019.
93. Verovkina, N. O. (2018). Recent advances in immunotherapy in the treatment of cancer patients: the use of immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Clinical oncology*, 8(32), 228–231.
94. Warth, A., Muley, T., Kossakowski, C. A., Goeppert, B., Schirmacher, P., Dienemann, H., & Weichert, W. (2015). Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread

in pulmonary adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 39, 793–801. doi: 10.1097/PAS.0000000000000409.

95. Wicha, M. S., Liu, S., & Dontu, G. (2006). Cancer stem cells: an old idea — a paradigm shift. *Cancer Research*, 66(4), 1883–1890. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153.
96. Xu, J., Yu, Q., & Liu, X. (1998). Proximal bronchial invasion of lung cancer: a clinicopathological study. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 20(6), 448–450.
97. Xu, X., Rock, J. R., Lu, Y., Futtner, C., Schwab, B., Guinney, J., ... Onaitis, M. W. (2012). Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 4910–4915. doi: 10.1073/pnas.1112499109.
98. Yagi, Y., Aly, R. G., Tabata, K., Barlas, A., Rekhman, N., Eguchi, T., ... Travis, W. D. (2020). Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(4), 589–600. doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.112.
99. Yi, E., Bae, M. K., Cho, S., Chung, J. H., Jheon, S., & Kim, K. (2018). Pathological prognostic factors of recurrence in early stage lung adenocarcinoma. *ANZ Journal of Surgery*, 88, 327–331. doi: 10.1111/ans.14033.
100. Zamay, T., Zamay, G., Kolovskaya, O., Zukov, R., Petrova, M., Gargaun, A., ... Kichkalo, A. (2017). Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers*, 9(11), 155. doi.org/10.3390/cancers9110155.

Morphological studies in determining the histogenesis of lung cancer

L.S. Bolhova, T.M. Tuganova, O.I. Alekseenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. Introduction. A large volume of literature devoted to determining the source of lung cancer development did not allow scientists to come to an agreed consensus, which requires further research on this issue. The well-known multifaceted literature related to the issue of histogenesis of LC made it possible to reveal knotty issues. Thus, it was established that the structure of the lung in the central part is similar to that in the peripheral parts. The stem cell of the lung, which includes type II pneumocytes (alveolocytes) — ATII, was identified. Numerous researchers using experimental models found that the place of transition of the basal cells of the bronchial epithelium into the alveolar one is the most vulnerable and it is here that reactive hyperplastic changes of the epithelium develop in the event of exposure to toxic substances. But until now, the structural morphological signs of the beginning of development and growth of LC have not been revealed. The purpose of the research is to substantiate the single source of development and characteristic structure of lung cancer growth. **Research material and methods.** Exfoliative cytological diagnosis was carried out in 807 patients, histological studies were carried out on the operative material of 120 patients. Staining of cytological preparations was carried out according to the method of Papanikolaou and Pappenheim, histological — with hematoxylin and eosin, according to Papanikolaou and according to W. Howell, D. Black. **Research results.** Macroscopic, morphometric, histological, immunohistochemical and cytological studies were carried out, which made it possible to determine the nature of the growth of LC, which originates from the cells of the alveolar epithelium and grows to its center. The detected direction of growth is confirmed by a number of morphological and immunohistochemical signs of cell changes and the disintegration of LC in the center of the alveolus, which corresponds to the generally recognized morphogenesis of a cancer tumor. **Conclusion.** We demonstrate the established beginning of growth and its prolongation in the alveoli, which can be considered a proven fact of the single source of development and the directed nature of the growth of LC.

Key words: lung cancer; histogenesis; morphological investigation.

Адреса для листування:

Болгова Лідія Севастіянівна

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: bolgova2006@ukr.net

Correspondence:

Lidiia Bolgova

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: bolgova2006@ukr.net

Лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози

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

Одержано 15.09.2023

Прийнято до друку 29.09.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31112

Мета дослідження — вивчення ефективності хіміопроменевого лікування хворих з рецидивними та метастатичними формами раку грудної залози (РГЗ). **Матеріали та методи.** У статті охарактеризовані можливість та ефективність застосування хіміопроменевої терапії (ХПТ) у 53 хворих на рецидивні та метастатичні форми РГЗ, яким в анамнезі проведений курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменеве на тлі гормонотерапії) з приводу місцево-поширеного РГЗ. **Результати.** Залежно від локалізації рецидиву, метастазів і тактики лікування хворі розподілені на 3 групи: 12 пацієнткам 1-ї групи з локальними рецидивами в ділянці грудної залози (ГЗ) проводили дистанційну променеву терапію (ДПТ) і 4 курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою TP (паклітаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250 мг/м²). Хворим 2-ї групи з метастазами в головний мозок (15 хворих) призначали темозоломід у радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щоденно протягом курсу ДПТ на нейрокрanium, а після 4-тижневої перерви — 6 курсів темозоломиду в режимі монотерапії за стандартною схемою. Хворим 3-ї групи з метастатичним ураженням скелета (26 пацієнток) проведена ДПТ на тлі застосування бісфосфонатів. **Висновки.** Представлені методики ХПТ хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ мають помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки, що позитивно відображається на якості життя цих пацієнтів.

Ключові слова: рак грудної залози; хіміотерапія.

ВСТУП

Протягом тривалого часу РГЗ стабільно посідає 1-ше місце серед інших онкологічних захворювань у жінок. Щорічно у світі реєструють більш ніж 2 млн нових випадків РГЗ та понад 5,2 млн смертей від цього захворювання [1].

Сучасне лікування хворих на РГЗ передбачає комплексний індивідуалізований підхід, що включає хірургічний етап, системну медикаментозну та променеву терапію (ПТ). Близько 300 000 жінок з РГЗ I та II стадій щорічно в усьому світі піддаються хірургічному органозберігаючому лікуванню. Разом з тим частота місцевого рецидиву у збереженій залозі становить від 2 до 10% протягом 5 років та від 5 до 20% протягом 10 років [2]. При місцево-поширених формах пухлин у більшості хворих рано чи пізно діагностують ознаки прогресування хвороби. Частота розвитку локальних рецидивів достатньо висока і може досягати до 75% випадків протягом 5 років після проведеного радикального лікування пухлини [3, 4].

Загальна 5-річна виживаність хворих на РГЗ з медіальною локалізацією пухлини становить 66,3%, а з латеральною локалізацією пухлини — 74,2%. Ризик розвитку рецидиву РГЗ при I стадії захворювання (T1N0M0) сягає 25%, а при II стадії (T2N0M0) розвиток рецидиву РГЗ можливий у 30–35% [2]. Виникнення локальних рецидивів РГЗ і гематогенних метастазів пухлини зумовлює якість і тривалість життя пацієнток, тому необхідний пошук нових підходів до лікування місцево-поширеного РГЗ.

За останні 30 років у системному лікуванні РГЗ відбулися зміни концепцій. Передопераційна терапія загалом призначалася для терапії локальних пухлин на пізніх неоперабельних стадіях. Після 1990-х років варіанти терапії стали дещо іншими, оскільки основним завданням стало знищення ранніх дисемінованих мікрометастазів до розвитку множинної резистентності до лікарських засобів [5–8]. Проте, незважаючи на широке використання системної хіміотерапії (ХТ), показники повної патогістологічної відповіді, безрецидивної та загальної виживаності й сьогодні залишаються незначними у пацієнтів з місцево-поширеною формою захворювання [6, 8].

Вочевидь, необхідна оптимізація одночасно системного і локального підходу до лікування місцево-поширеного первинно неоперабельного РГЗ. Удосконалення режимів ХТ,

додавання таксанів у схеми лікування дещо поліпшили показники. Однак для пацієнтів з місцево-поширеними процесами, які залишаються неоперабельними після неoad'ювантної системної терапії, для зниження ризику виникнення локального рецидиву прийнятним підходом є застосування ПТ [9–11].

Первинною метою при лікуванні хворих на метастатичний РГЗ є досягнення тривалого задовільного рівня якості життя хворих. Терапевтична тактика відносно рецидивних і метастатичних форм РГЗ зумовлені: тривалістю інтервалу між лікуванням первинної пухлини і виникненням рецидиву, локальним чи дисемінованим характером ураження, загальним станом хворої, віком і менструальним статусом, вмістом рецепторів стероїдних гормонів у пухлині, наявністю мутацій у генах *BRCA 1* і *BRCA 2*, ступенем диференціювання пухлини, попередньою хіміо- й гормонотерапією та відгуком на неї [12–17].

Сьогодні існує безліч методик системної терапії дисемінованих і рецидивних захворювань грудної залози, проте жодна з них повністю не забезпечує задовільних результатів, тому визначення тактики лікувальних заходів при рецидивах РГЗ є актуальною задачею сучасної онкології.

Мета дослідження — вивчення ефективності ХПТ хворих з рецидивними та метастатичними формами РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За останні 15 років у відділенні радіоонкології проведено лікування 53 жінок з рецидивним і метастатичним РГЗ, які в анамнезі отримали курс лікування за радикальною програмою (комбіноване або хіміопроменеве на тлі гормонотерапії) з приводу місцево-поширеного процесу T₁₋₃N₀₋₂M₀. Залежно від локалізації рецидиву і метастазів та тактики лікування хворі розподілені на 3 групи: жінки 1-ї групи мали локальні рецидиви в ділянці ГЗ (12 пацієнток), їм проводили ДПТ та 4 курси ПХТ за схемою TP (паклітаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250 мг/м²), зважаючи на кумулятивну дозу антрациклінів, що входили до складу попередньо проведених курсів ПХТ (переважно за схемою AC). Пацієнткам 2-ї групи, у яких виникли метастази в головний мозок (ГМ) (15 хворих), призначали цитостатичний препарат темозоломід у радіомодифікуючій дозі 75 мг/м² щоденно протягом курсу ДПТ на нейрокрanium,

а після 4-тижневої перерви — 6 курсів темозоломіду в режимі монотерапії кожні 28 днів у дозах: 1-й цикл — 150 мг/м² на добу протягом 5 днів, 2-6-й цикли — 200 мг/м² на добу протягом 5 днів. Хворі 3-ї групи мали метастатичне ураження скелета (26 пацієнток). Пацієнткам цієї групи проведена ДПТ на тлі застосування бісфосфонатів (золедроновна кислота 4 мг × 1 р/міс).

Хворим усіх груп за наявності позитивних стероїдних рецепторів у пухлині проводили гормонотерапію (ГТ) — жінки у пременопаузі отримували гозерелін у дозі 3,6 мг × 1 р/міс підшкірно, а в постменопаузальний період — антиестрогени (тамоксифен у дозі 20 мг на добу). Частині хворих ГТ проводили інгібіторами ароматази (летрозол 2,5 мг/добу).

Середній вік хворих 1-ї групи становив 59,4 ± 14,8 (від 41 до 72) років, хворих 2-ї — 56,6 ± 13,2 (від 40 до 71) років, хворих 3-ї — 61,3 ± 9,7 (від 50 до 75) років. У всіх хворих діагностована цитологічно або гістологічно верифікована аденокарцинома різного ступеня диференціювання (переважно помірно диференційована).

Діагностику метастатичного ураження кісток проводили з використанням рентгенологічних та/або радіоізотопних методів досліджень. Для остеосцинтиграфії застосовували ^{99m}Tc-пірофосфат з активністю 370–550 МБк. Дослідження проводили через 3–4 год після введення радіофармпрепарату на гамма-камері «Тамара» або «MG9200». Для математичної обробки даних використовували програму «Microsegams». Оцінювали рівномірність розподілу радіофармпрепарату (РФП), ознакою метастатичного ураження вважали накопичення пірофосфату в окремих ділянках більше 150%. У подальшому контрольні обстеження здійснювали через 1,5–2 міс (рентгенологічні) і через 3–6 міс (радіоізотопні) після закінчення лікування та кожні наступні 2 міс протягом року.

Ефективність ХПТ хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ визначали за ступенем регресії патологічного вогнища за допомогою клінічних обстежень, ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії, а також магнітно-резонансної (МРТ) і рентгівенської комп'ютерної томографії (КТ) у динаміці (до лікування та після його завершення). Токсичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTC National Cancer Institute — NCI) та рекомендаціями Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) та the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

ДПТ хворих усіх груп здійснювали на лінійному прискорювачі електронів «Clinac 2100 CD». Опромінення локальних рецидивів пухлин ГЗ хворим 1-ї групи проводили разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр × 5 р/тиж, до сумарної осередкової дози (СОД) 50 Гр і розпочинали через 3 тиж після курсу ПХТ. Хворим 2-ї групи ДПТ метастатичних вогнищ ГМ проводили на весь нейрокраніум початковою РОД 0,5 Гр, з поступовим її збільшенням до РОД 2 Гр і досягненням СОД 40–50 Гр. Частині хворих застосовували паліативний режим ПТ РОД 3 Гр до СОД — 30 Гр. За наявності солітарного вогнища опромінення продовжували локально до СОД 50–60 Гр. Курс ДПТ проводили на фоні застосування глюкокортикостероїдів, сечогінних і знеболювальних препаратів. Пацієнткам 3-ї групи ДПТ проводили за наступною методикою — СОД 30 Гр при РОД 3 Гр і режимі фракціонування 5 р/тиж. Розміри і кількість полів опромінення залежали від локалізації та поширеності метастатичних вогнищ. Хворим з ураженням кісток таза проводили опромінення всього таза до СОД 40–50 Гр при РОД 2 Гр. За наявності патологічних переломів кісток скелета ці ділянки опромінювали в першу чергу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Запропоновані методики ХПТ пацієнтки всіх груп перенесли задовільно. Призначення хворим адекватної дезінтоксикаційної та супутньої гепато- і кардіотропної терапії дозволяли провести курс лікування без перерви. Застосування дексаметазону, антиеметиків (переважно специфічних блокаторів

5HT₃-серотонінових рецепторів — ондансетрон, тропісетрон) під час ХТ у хворих 1-ї та 2-ї груп дозволяло ефективно запобігати розвиненню нудоти і блювання в переважній більшості хворих. Блювання I ступеня виявляли у 3 з 12 пацієнток 1-ї групи, а блювання II ступеня відзначали у 2 хворих з 1-ї групи. При проведенні ДПТ хворим 3-ї групи застосування метоклопраміду для усунення нудоти I–II ступеня було потрібне в разі опромінення кісток таза і попереково-крижового відділу хребта. При опроміненні інших локалізацій метастатичних вогнищ відмічали епізоди нудоти, при яких не було потреби у призначенні антиеметиків. Про помірну токсичність запропонованих методик ХПТ свідчать результати біохімічних аналізів крові: у незначній кількості хворих 1-ї та 2-ї груп відзначали тимчасове підвищення рівня креатиніну сироватки крові та білірубину. Протягом лікування спостерігали підвищення активності ферментів печінки — аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази у хворих усіх 3 груп, але ці зміни не перевищували II ступеня токсичності за критеріями EORTC/RTOG. Дані біохімічних досліджень і результати аналізів сечі в динаміці спостереження хворих підтвердили відсутність нефротоксичності внутрішньовенного застосування бісфосфонатів у хворих 3-ї групи. Упродовж всього терміну ХПТ відмічали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну і лейкоцитів у хворих усіх груп, яке не перевищувало II-го ступеня токсичності. Лише в одній хворій 1-ї групи зафіксовано короткочасний епізод лейкопенії III ступеня.

За даними комплексного УЗД, у хворих 1-ї групи вже після I курсу ПХТ виявили зменшення кількості судинних сигналів у вогнищі локального рецидиву пухлини, але без змін його розмірів, що свідчить про зменшення кровотоку. Після закінчення ДПТ і 4 курсів ПХТ у хворих 1-ї групи клінічно й інструментально відзначали підтверджений позитивний ефект лікування: часткова регресія пухлинного утворення на 50–70% зареєстрована у 8 з 12 жінок, а майже повну регресію локального рецидиву пухлини (90%) — у 2 з 12 жінок. Так, сумарний позитивний ефект лікування (повна та часткова регресія пухлини) у 1-ї групі зареєстрований у 10 хворих, у 2 жінок — стабілізація процесу. Отже, використання схеми ПХТ із застосуванням таксанів і платини поєднано з дистанційним опроміненням і гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при локальних рецидивах РГЗ.

На фоні проведення ПТ усі хворі 2-ї групи відзначали покращення загального стану — зменшення вираженості головного болю, неврологічної симптоматики та ін. Після всього етапу опромінення часткова регресія пухлини діагностована у 8 з 15 хворих, а у 7 пацієнток відзначено стабілізацію процесу з покращанням загального та неврологічного стану. Через 1–2 міс після лікування (при СОД 50–60 Гр на метастатичне вогнище у ГМ) повна регресія пухлини встановлена у 3 з 15 хворих, часткова — у 7 хворих, стабілізація — у 5 з 15 пацієнток 2-ї групи. Тривалість життя хворих становила від 2 міс до 5 років, показник 6-місячної кумулятивної виживаності становив 51%, 12-місячної — 24%, 24-місячної — 16%.

Усі хворі 3-ї групи наприкінці курсу ДПТ відзначали покращання загального стану, підвищення апетиту. Застосування бісфосфонатів у пацієнток 3-ї групи сприяло суттєвому зменшенню вираженості середньої інтенсивності больового синдрому (з 7–10 доби їх застосування) та гіперкальціемії. При проведенні контрольних рентгенологічних досліджень через 1,5–2 міс після лікування у хворих 3-ї групи відзначали ремінералізацію уражених кісток. Склеротичні репаративні зміни, які проявлялися ушільненням структури кісткового матриксу, виявлені у 19 з 26 хворих. Консолідація патологічних переломів хребців рентгенологічно підтверджена у 15 з 26 пацієнток 3-ї групи. При проведенні контрольних скінтиграфічних досліджень через 2–3 міс після лікування встановили зниження або зникнення патологічного накопичення РФП в ділянках ураження. Нормалізація вмісту РФП у кістках за-

фіксована у 15 з 26 хворих. Разом з тим підвищене (на 40–60%) накопичення РФП в ділянках патологічних переломів хребців зберігалось у 11 з 26 пацієнтів 3-ї групи.

У всіх хворих 3-ї групи ремісія перевищувала (18,2±3,1) міс. У 8 хворих цієї групи з помірною поширеністю процесу (не більше 4 метастатичних вогнищ) ремісія становила 24–30 міс. У хворих з ізольованим ураженням скелета цей показник сягав 2–3 років. Отже, застосування бісфосфонатів під час проведення курсу паліативної ДПТ метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на РГЗ не підвищує частоту і тяжкість побічних ефектів опромінення, покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту і процеси ремінералізації кісткового матриксу.

ВИСНОВОК

Так, запропоновані методики ХПТ виявляють помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки при лікуванні хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ, що позитивно відображається на якості життя пацієнтів — основному параметрі оцінки ефективності лікування цього контингенту хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., ... Murray, C. J. L. (2019). The Global Burden of Disease Cancer. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life — Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, 5(12), 1749–1769. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
2. Litière, S., Werutsky, G., Fentiman, I. S., Rutgers, E., Christiaens, M. R., Van Limbergen, E., ... Bartelink, H. (2012). Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology*, 13(4), 412–419. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
3. Lukong, K. E. (2017). Understanding breast cancer. The long and winding road. *BBA Clinical*, 7, 64–77. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.01.001.
4. Levy, A., Borget, I., Bahri, M., Arnedos, M., Rivin, E., Vielh, P., ... Bourgiere, C. (2014). Loco-regional Control After Neo-adjuvant Chemotherapy and Conservative Treatment for Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Breast Journal*, 20(4), 381–387. DOI: 10.1111/tbj.12277.
5. Valachis, A., Mamounas, E. P., Mittendorf, E. A., Hayashi, N., Ishitobi, M., Natoli, C., ... Nilsson, C. (2018). Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer*, 124(14), 2923–2930. DOI: 10.1002/cncr.31518.
6. Баштан, В. П., Жукова, Т. О., Муковоз, В. П., Литвиненко, В. Є., & Айперт, В. В. (2018). Варіант лікування місцево-поширеного первинного раку грудної залози. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(145), 84–87.
7. ESMO Guidelines Committee (2017). Appendix 2: Advanced breast cancer: MCBS eUpdate published online 25 April 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer). *Annals of Oncology*, 28(4), iv145–iv146. doi: 10.1093/annonc/mdx240.
8. Chen, Y., Shi, X.-E., Tian, J.-H., Yang, X. J., Wang, Y. F., & Yang, K. H. (2018). Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(20), e10634. doi: 10.1097/MD.00000000000010634.
9. Riet, F. G., Fayard, F., Arriagada, R., Santos, M. A., Bourgiere, C., Ferchiou, M., ... Rivera, S. (2017). Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *European Journal of Cancer*, 76, 45–51. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.022.
10. Tong, C. W. S., Wu, M., Cho, W. C. S., & ToRecent, K. K. W. (2018). Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 8, 227.
11. Wickberg, Å., Magnuson, A., Holmberg, L., Adami, H. O., & Liljegren, G. (2018). Influence of the subtype on local recurrence risk of breast cancer with or without radiation therapy. *Breast*, 42, 54–60. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.097.
12. Miles, R. C., Gullerud, R. E., Lohse, C. M., Jakub, J. W., Degnim, A. C., & Boughney, J. C. (2011). Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery: Multivariable Analysis of Risk Factors and the Impact of Young Age. *Annals of Surgical Oncology*, 19(4), 1153–9. doi: 10.1245/s10434-011-2084-6.
13. Maishman, T., Cutress, R. I., Hernandez, A., Gerty, S., Copson, E. R., Durcan, L., & Eccles, D. M. (2017). Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Annals of Surgery*, 266(1), 165–172. doi: 10.1097/SLA.0000000000001930.

14. Haffty, B. G., Harrold, E., Khan, A. J., Pathare, P., Smith, T. E., Turner, B. C., ... Alvarez-Franco, M. (2002). Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA 1/2 status. *Lancet*, 359(9316), 1471–1477. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08434-9.

15. van den Broek, A. J., Schmidt, M. K., van't Veer, L. J., Oldenburg, H. S. A., Rutgers, E. J., Russell, N. S., ... Tollenaar, R. A. E. M. (2019). Prognostic Impact of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy of BRCA1/2 Mutation Carriers Compared With Noncarriers in a Consecutive Series of Young Breast Cancer Patients. *Annals of Surgery*, 270(2), 364–372. doi: 10.1097/SLA.0000000000002804.

16. Huang, X., Cai, X. Y., Liu, J. Q., Hao, W. W., Zhou, Y. D., Wang, X., ... Sun, Q. (2020). Breast-conserving therapy is safe both within BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers with breast cancer in the Chinese population. *Gland Surgery*, 9(3), 775–787. doi: 10.21037/gs-20-531.

17. Holleczeck, B., Stegmaier, C., Radosa, J. C., Solomayer, E. F., & Brenner, H. (2019). Risk of loco-regional recurrence and distant metastases of patients with invasive breast cancer up to ten years after diagnosis — results from a registry-based study from Germany. *BMC Cancer*, 19(1), 520. doi: 10.1186/s12885-019-5710-5.

Treatment of patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer

V.S. Ivankova, L.M. Baranovska, O.Yu. Stolyarova,
O.M. Ivankova, T.V. Khrulenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. Aims. Study of the effectiveness of chemoradiation treatment of patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer. **Materials and methods.** The article shows the possibility and effectiveness of using chemoradiation therapy in 53 patients with recurrent and metastatic forms of breast cancer, who in the anamnesis underwent a course of treatment according to a radical program (combined or chemoradiation on the background of hormone therapy) for locally advanced breast cancer. **Results.** Depending on the localization of recurrence, metastases, and treatment tactics, patients are divided into 3 groups: 12 patients of the 1st group, with local recurrences in the chest area, underwent remote radiation therapy and 4 courses of polychemotherapy according to the TR scheme (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin 250 mg/m²). Patients of the 2nd group, with metastases in the brain (15 patients), were prescribed temozolomide in a radiomodifying dose of 75 mg/m² daily during the course of remote radiotherapy to the neurocranium, and after a 4-week break — 6 courses of temozolomide in the monotherapy regimen according to the standard scheme. Patients of the 3rd group with metastatic lesions of the skeleton (26 patients) underwent remote radiation therapy against the background of the use of bisphosphonates. **Conclusions.** The presented methods of chemoradiation therapy for patients with recurrent and metastatic breast cancer have moderate toxicity and a favorable safety profile, which positively affects the quality of life of these patients.

Key words: breast cancer; chemotherapy.

Адреса для листування:

Іванкова Валентина Степанівна

03022, м. Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: valentina_ivankova@ukr.net

Correspondence:

Valentina Ivankova

33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: valentina_ivankova@ukr.net

О.М. Цяпка¹, О.М. Тушницький¹, Л.В. Залокоцька¹, Г.Р. Савуляк¹, І.А. Крячок², В.Л. Новак¹

Показання до автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при лімфопрولیферативних захворюваннях крові — рекомендації EBMT 2022 р.

¹Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів, Україна²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 25.09.2023

Прийнято до друку 30.10.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31158

За даними Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку (The European Group for Blood & Marrow Transplantation — EBMT), кількість трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин (ТСКГ) у Європі та інших країнах, що співпрацюють з EBMT, непинно зростає і досягла майже 50 тис. При цьому більше половини реципієнтів, яким проведено ТСКГ, становлять хворі на лімфоїдні злоякісні новоутворення. Зафіксовано помітне зростання клітинної терапії (CAR-T). Окрім масштабного поширення технології ТСКГ, найбільш помітні досягнення включають успіх неспорідненої донорської та гаплоідентичної ТСКГ, застосування зниженої інтенсивності високодозової хіміотерапії (ВДХТ) у пацієнтів старшого віку та феноменальне зростання застосування клітинної терапії. В Україні триває розгортання мережі центрів авто- та ало-ТСКГ (кісткового мозку). Це дозволило суттєво поліпшити доступність цього виду високоспеціалізованої медичної допомоги, ширше впроваджувати ТСКГ у клінічну практику, а також доступною стала ало-ТСКГ від родинного та неродинного донорів. Враховуючи розвиток трансплантаційної активності в Україні, відкриття нових центрів ТСКГ, актуальним є проведення аналізу показань до трансплантації, оцінка ефективності та покращання надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на лімфопрولیферативні захворювання.

Ключові слова: автологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин; алогенна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин; високодозова хіміотерапія; лімфопрولیферативні захворювання; лімфома Ходжкіна; множинна мієлома; неходжкінські лімфоми; показання; CAR-T-cell терапія.

За даними EBMT у 2019 р. кількість ТСКГ у Європі та інших країнах, що співпрацюють з EBMT, зросла до 48 512 процедур у 43 581 пацієнта. Ці дані надійшли з 700 центрів 51 країни, які провели 19 798 (41%) алогенних і 28 714 (59%) автологічних трансплантацій. Упродовж 2019 р. трансплантацію проведено 10 764 хворим на мієлоїдні злоякісні новоутворення (25%), 27 895 пацієнтам з лімфоїдними злоякісними новоутвореннями (64%) і 3173 хворим на незлоякісні захворювання (7%). У 1990 р. 143 центри з 20 країн повідомили про 4234 ТСКГ. У 2019 р. кількість центрів збільшилася до 700 у 51 країні, а кількість трансплантацій зросла до 48 512. Спостерігається помітне зростання клітинної терапії (CAR-T) зі 151 у 2017 р. до 1134 пацієнтів у 2019 р. Загалом за 30 років діяльності EBMT зареєстровано понад 800 000 ТСКГ 715 000 осіб. Окрім масштабного поширення технології ТСКГ, найбільш помітні досягнення включають успіх неспорідненої донорської та гаплоідентичної ТСКГ, використання зниженої інтенсивності ВДХТ у пацієнтів старшого віку та феноменальне зростання застосування клітинної терапії.

ТСКГ є стандартною процедурою для багатьох набутих або спадкових хвороб крові, кровотворної та лімфоїдної систем, зокрема імунної системи, а також як заміна ферменту при метаболічних розладах. Ця процедура проводиться для швидшого відновлення стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) реципієнта, попередньо зруйнованих ВДХТ чи тотальним опроміненням тіла (total body irradiation — TBI), оскільки терапія, яку застосовують, знищує не лише пухлинні, а також руйнує й здорові клітини крові. Так, при ТСКГ будь-якого донорського типу та джерела СГК вводяться реципієнту з метою повторного заселення або заміни гемопоетичної системи повністю або частково. СГК для трансплантації можуть бути отримані з кісткового мозку, периферичної або пуповинної крові.

Залежно від типу донора ТСКГ поділяють на автологічну ТСКГ, коли донором та реципієнтом є одна і та ж людина (авто-

ТСКГ) та алогенну ТСКГ, коли донор та реципієнт є різними людьми (ало-ТСКГ). Виділяють декілька груп донорів при ало-ТСКГ: HLA-сумісний споріднений (сиблінг, родинний, тобто брат чи сестра) донор (MSD); добре підібраний неспоріднений донор (MUD) визначається як 10/10 ідентичних неспоріднених донорів на основі HLA-типу високої роздільної здатності для класу I (HLA-A, -B, -C) і класу II (HLA-DRB1, -DQB1); невідповідний неспоріднений донор (MMUD) належить до неспорідненого донора, який несумісний хоча б по 1 гену або алелю HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ і гаплоідентичного донора з невідповідним гаплотипом, найчастіше родинного донора. Застосування частково сумісних альтернативних донорів (MMAD), зокрема гаплоідентичних, у клінічній практиці залежить від реєстрів донорів центрів трансплантації.

ТИПИ ПОКАЗАНЬ ДО ТСКГ ЗА КРИТЕРІЯМИ EBMT

Стандарт лікування (S) — показання досить чітко визначені, а результати є кращими (або перевершують) порівняно з підходами до лікування без трансплантації. Очевидно, що визначення показань як стандарту лікування не означає, що ТСКГ обов'язково є оптимальною терапією для такого пацієнта за всіх клінічних обставин, може проводитися в спеціалізованому центрі з досвідом проведення ВДХТ з ТСКГ.

Клінічна опція (CO) — показання, для яких за результатами невеликих когорт пацієнтів встановлено ефективність і прийнятну токсичність процедури ТСКГ, але підтверджувальні рандомізовані дослідження відсутні часто через маленьку кількість пацієнтів. Широкий спектр доступних методів трансплантації поєднано з різними факторами пацієнтів, такими як вік і супутні захворювання, ускладнює інтерпретацію цих даних. ТСКГ є варіантом для окремих пацієнтів після ретельної оцінки ризиків і переваг такого лікування.

Розвиток (D) — показання, коли досвід обмежений і необхідна організація додаткових досліджень для визначення ролі ТСГК. Ці трансплантації слід проводити в межах клінічного протоколу, який зазвичай виконується відділеннями трансплантології з визнаним досвідом у лікуванні конкретної хвороби або такого типу ТСГК. Протоколи трансплантації D мають бути ухвалені місцевими комітетами з питань етики і повинні відповідати чинним міжнародним стандартам.

Загалом не рекомендовано (GNR) — охоплює різноманітні клінічні випадки, при яких використання ТСГК не може бути рекомендовано для надання клінічної користі пацієнту, зокрема на ранніх стадіях захворювання, коли результати традиційного лікування зазвичай не виправдовують додатковий ризик ТСГК, дуже запущені форми захворювання, при яких шанси на успіх настільки малі, що не виправдовують ризики для пацієнта та донора. Класифікація як GNR не виключає, що центри, які мають спеціальну експертизу з певного захворювання, можуть досліджувати ТСГК у таких ситуаціях. Отже, існує деяке збігання між категоріями GNR і D, і для деяких із цих показань можуть бути виправданими подальші дослідження в межах проспективних клінічних досліджень.

Ступені доказовості. Ступінь I — докази принаймні одного добре виконаного рандомізованого дослідження. Ступінь II — докази принаймні одного добре спланованого клінічного дослідження без рандомізації; когортні або контрольовані аналітичні дослідження (бажано з кількох центрів). Ступінь III — докази з думок авторитетних органів, зроблені на основі клінічного досвіду, описових досліджень або звітів експертних комітетів.

Понад 2 десятиріччя EBMT оновлює рекомендації щодо проведення ТСГК на основі клінічних даних і наукових розробок у цій галузі.

У 8-му спеціальному звіті EBMT від 19 травня 2022 р. про «Показання до трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин при гематологічних, солідних пухлинах та імунних розладах: сучасна практика в Європі, 2022 р.», розглянуто рекомендації відбору пацієнтів, які є кандидатами для проведення аутологічної ТСГК. Окрім переваг процедури, проводиться оцінка успішності результату ТСГК, оцінка супутніх захворювань та загального стану пацієнта, ризики смертельного випадку внаслідок самої ТСГК, аналіз ефективності проведеного лікування, а також якість життя та пізні ускладнення після ТСГК. Додатково наведено стандарти лікування, не пов'язані з трансплантацією, зокрема розвиток клітинної терапії (CAR-T).

Химерний антигенний рецептор (CAR), який експресується на поверхні імунних ефекторних клітин (IEC) — це синтетична трансмембранна молекула, закодована послідовністю ДНК, яка поєднує домени імуноглобулінів, один ланцюг рецептора Т-клітин і, як правило, домени коstimуючих молекул, залучених до активації Т-клітин.

Синтетичний CAR включає кілька функціональних доменів. Позаклітинний домен складається з одноступенявого варіабельного фрагмента (ScFV) імуноглобуліну та розпізнає «пухлинний» антиген. Наразі схвалені та комерційно доступні клітини CAR-T, що є клітинами 2-го покоління, які містять один коstimуючий домен. Механізм клітинної передачі сигналів містить діючі елементи, що забезпечують можливість *in vivo* модуляції активності клітин CAR-T і пом'якшення несприятливих подій.

В Україні триває розгортання мережі центрів авто-ало-ТСГК (кісткового мозку). Згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 05.09.2018 р. № 707 (із змінами) «Деякі питання реалізації пілотного проекту щодо зміни механізму фінансового забезпечення оперативного лікування з трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів» до переліку учасників пілотного проекту, які мають право

провадити діяльність, пов'язану із ТСГК, внесено 6 лікувальних установ: Державне некомерційне підприємство (ДНП) «Національний інститут раку» Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ; Кошторне некомерційне підприємство (КНП) «Київський центр трансплантації кісткового мозку», м. Київ; КНП «Київський обласний онкологічний диспансер», м. Київ; КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради», м. Черкаси; Державна установа (ДУ) «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», м. Львів; Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами. Це дозволило суттєво поліпшити доступність цього виду високоспеціалізованої медичної допомоги, ширше впроваджувати авто-ТСГК у клінічну практику, а також доступною стала ало-ТСГК від родинного та неродинного донорів [47].

Враховуючи активний розвиток трансплантаційної активності в Україні, відкриття нових центрів трансплантації СГК, актуальним є проведення аналізу показань до трансплантації, оцінка ефективності та покращання надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на лімфопроліферативні захворювання.

Основна частина. Рекомендації з проведення трансплантації мають на меті надати загальні вказівки з показань до трансплантації для інформування щодо індивідуальних рішень пацієнтів міждисциплінарною командою. Їх слід розглядати поєднано з ризиком статусу захворювання, імовірністю успішного результату ТСГК, оцінкою супутніх захворювань пацієнта та ризику летального наслідку, пов'язаного з лікуванням, поряд із результатами стратегій, не пов'язаних із трансплантацією. Крім потенційних переваг для виживання, оцінка повинна включати якість життя та пізні наслідки. Рекомендації не призначені для вибору конкретного протоколу трансплантації, режиму кондиціонування чи джерела СГК.

До загальних показань проведення авто-ТСГК належать:

- рекомендований вік <65 років, можливий розгляд кандидатів старшої вікової категорії, за умови збереженого соматичного статусу.
- Оцінка загального стану за шкалою Карновського ≥ 90 , індекс за наявності супутніх захворювань ≤ 2 . У пацієнтів, які не відповідають цим критеріям, можливе застосування редукованих доз цитостатичних препаратів. До відносних протипоказань належать:
- інфекційні процеси поза загостренням, які можна контролювати спеціальним лікуванням.
- Субкомпенсація життєво важливих функцій організму (серцево-судинна недостатність I ступеня, печінкова недостатність I ступеня, дихальна недостатність I ступеня, ниркова недостатність I ступеня, органічна патологія та функціональні порушення центральної нервової системи).
- Індекс Карновського <70.
- Пацієнти віком >65 років.
- Трансплантації в анамнезі.

До абсолютних протипоказань належать:

- наявність неконтрольованих бактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій на фоні адекватної терапії.
- Наявність серцево-судинної, дихальної, ниркової, печінкової та інших декомпенсацій III–IV ступенів.
- Індекс Карновського >40.
- Вагітність.
- Психічні захворювання.

Рекомендації щодо вибору проведення авто-ТСГК розглядає міждисциплінарна команда індивідуалізовано для пацієнта та враховує особливості перебігу лімфопроліферативного захворювання в кожному конкретному випадку (таблиця).

Таблиця. Оновлені рекомендації показань до ТСГК та клітинної терапії за 2022 р.

Захворювання	Статус захворювання	MSD allo	MUD allo	MMAD allo	Auto HSCT	CAR-T
Множинна мієлома	Стандартний ризик	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I	
	Високий ризик	S/III	S/III	CO/II	S/I	
	Хіміочутливий рецидив після попередньої авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/II	S/II	GNR/III
	Рефрактерність/рецидив після 3 ліній терапії, а також імунomodуючі агенти, інгібітори протеасом та анти-CD38					S/II
Амілоїдоз		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II	
Лімфома Ходжкіна	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив без попередньої авто-ТСГК	D/III	D/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив після попередньої авто-ТСГК	S/II	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Рефрактерність	D/II	D/II	D/III	CO/III	GNR/III
Дифузна В-великоклітинна лімфома	ПВ1 (середній/високий IPI)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I	GNR/III
	Невідомої чутливості рецидив	GNR	GNR	GNR	GNR	S/I
	Хіміочутливий ранній рецидив, ≥ПВ2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I	S/II
	Хіміочутливий пізній рецидив, ≥ПВ2	CO/II	CO/II	D/III	S/II	CO/II
	Хіміочутливий рецидив після авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	S/II
	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I	S/I
	Первинна лімфома ЦНС	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	D/III
Лімфома зони мантиї	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	ПВ/ЧВ >1, рецидив без попередньої авто-ТСГК	CO/III	CO/III	D/III	CO/II	S/II
	ПВ/ЧВ >1, рецидив після попередньої авто-ТСГК	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
Фолікулярна лімфома	ПВ1, без трансформації	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II	GNR/III
	ПВ1, трансформована у високоагресивну лімфому	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III	GNR/II
	Хіміочутливий рецидив, ≥ПВ2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II	GNR/III
	≥ПВ2, хіміочутливий рецидив після авто-ТСГК	S/II	S/II	D/III	GNR/III	CO/II
	Рефрактерність	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	CO/II
Периферична Т-клітинна лімфома	ПВ1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив ≥ПВ2	S/II	S/II	CO/III	CO/II	GNR/III
Первинна Т-клітинна лімфома шкіри	Стадії I–IIA (ранній)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Стадії IIB–IV (прогресія)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III	GNR/III
Макроглобулінемія Вальденстрема	ПВ1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Хіміочутливий рецидив, ≥ПВ2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Низький ризик	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III	GNR/III

Примітки. ПВ – повна відповідь на лікування; ЦНС – центральна нервова система; ЧВ – часткова відповідь на лікування; S – стандарт лікування; CO – клітинна опція; GNR – зазвичай не рекомендовано, показано до використання в межах клінічних досліджень; D – не рекомендовано; MSD allo – трансплантація від HLA-сумісного сиблінга (брат/сестра); MUD allo – трансплантація від HLA-частково сумісного рідинного чи нерідинного донора (8/8, 10/10, або 9/10); MMAD allo – альтернативні донори (гаплоідентичний чи малосумісний нерідинний донор); Auto HSCT – автологічна ТСГК; CAR-T – клітинна терапія.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ТСГК СТОСОВНО ОКРЕМИХ НОЗОЛОГІЧНИХ ФОРМ

Множинна мієлома. ВДХТ з автологічною ТСГК є стандартом лікування первинних пацієнтів, хворих на множинну мієлому зі стандартним та високим ризиком у 1-й лінії терапії (S/I), хіміочутливим рецидивом (S/II), коли досягнуто хоча б часткової відповіді на лікування (ЧВ) [7, 32, 36, 46]. Найкращі результати зафіксовано у пацієнтів, які досягли повної відповіді (ПВ) чи дуже доброї часткової відповіді (ДДЧВ) на терапію до проведення ТСГК. Деякі пацієнти, які не відповідають на первинну терапію, також отримують користь від проведення процедури, адже вона поглиблює відповідь на лікування [28].

Nicolaus Kröger та його команда проаналізували дані 488 дорослих пацієнтів з множинною мієломою з екстремедулярними ураженнями, яким проводили одинарну автологічну (n=373), тандемну автологічну (n=84) або автологічно-алогенну трансплантацію (n=31) з 2003 до 2015 р. [25]. Встановлено, що загальна виживаність (ЗВ) та безрецидивна виживаність (БРВ) становили 70 і 43% для одинарної автологічної трансплантації проти 83 і 52% для тандемної автологічної трансплантації та 88 і 58% відповідно для автологічно-алогенної. У багатофакторному аналізі наявність цитогенетичних мутацій високого ризику пов'язані з гіршим прогнозом на виживання (коефіцієнт ризику (HR) 2,00; P=0,003), тоді як тандемна автологічна трансплантація значно поліпшила результат порівняно з одинарною автологічною трансплантацією (HRs 0,46 і 0,64; P=0,02 і P=0,03). Хоча застосування 2-ї ТСГК необхідно обмежити у пацієнтів з низьким ризиком, що не досягли ПВ чи ДДЧВ після 1-ї авто-ТСГК.

Автологічно-алогенна трансплантація суттєво не відрізняється за результатами, але підвищує показник ЗВ.

Оскільки множинна мієлома на сьогодні є невиліковним захворюванням, то у пацієнтів розвиватиметься рецидив після авто-ТСГК. Використання повторної або як терапії порятунку (salvage) авто-ТСГК після повторного індукційного лікування може розглядатися для пацієнтів, які досягли тривалої ремісії, щонайменше через 18–24 міс після 1-ї трансплантації [23]. Рецидив протягом 12 міс після 1-ї авто-ТСГК вважається низьким ризиком і не зумовлює зміну чутливості до алкілюючих препаратів [2].

У CAR-T-клітинної терапії виявлено багатообіцяючі результати у пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ММ [1, 3, 34] – це 1-ша клітинна генна терапія, схвалена FDA для дорослих пацієнтів із рецидивом/рефрактерною ММ після 4 або більше ліній терапії, включаючи лікування імунomodуючими агентами, інгібіторами протеасом та анти-CD38 (S/II). У рандомізованих дослідженнях III фази (Karma-3, NCT03651128 і Cartitude-4; NCT04181827) вивчається можливість заміни авто-ТСГК на CAR-T-клітинну терапію.

AL-амілоїдоз. Пацієнтам із системним амілоїдозом без тяжкої серцевої недостатності можна призначати авто-ТСГК [9, 41]. Однак користь процедури не була підтверджена в проспективному рандомізованому дослідженні, яке охоплювало пацієнтів із прогресуючим амілоїдозом серця [21]. Цитогенетичні аберації, такі як t(11; 14), del 17p і t(4;14), також впливають на вибір тактики ведення пацієнта [4, 6]. Ало-ТСГК можна розглядати як клінічний варіант у молодших пацієнтів, які рецидивували або не відповідали після проведення авто-ТСГК і отримували принаймні 1 новий препарат (леналідомід або бортезоміб; CO/III, GNR/III) [40].

Лімфома Ходжкіна (ЛХ). Таргетні препарати, такі як брентуксимаб ведотин та інгібітори контрольних точок,

можуть змінити алгоритми трансплантації для ЛХ у майбутньому. Наразі, як і в попередніх рекомендаціях, ВДХТ з авто-ТСГК залишається стандартом лікування пацієнтів із рецидивом ЛХ, хіміочутливим до терапії. Проведення ало-ТСГК розглядається у пацієнтів, які зрештою після попередньо проведеної автотрансплантації [28, 31, 37, 39, 43]. CAR-T протестовано в межах проспективних клінічних досліджень; у кількох доступних результатах не встановлено переконливо кращих результатів, ніж при використанні інших методів лікування [16].

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) та її варіанти: периферична медіастинальна В-клітинна лімфома, В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності (double-hit та triple-hit), В-клітинна лімфома неуточнена (not otherwise specified — NOS), В-великоклітинна лімфома, збагачена Т-клітинами/гістоцитомами, первинна дифузна В-великоклітинна лімфома ЦНС та ін.

Пацієнтам з первинною патологією, яким на момент діагностики встановлено середній та високий міжнародний прогностичний індекс БРВ (PI та СО/I), рекомендовано проведення авто-ТСГК у 1-й лінії терапії. При розвитку раннього хіміочутливого рецидиву авто-ТСГК застосовується як клінічна опція (СО/I). У разі виникнення пізнього хіміочутливого рецидиву після 1-ї лінії терапії авто-ТСГК залишається стандартом лікування (S/II), хоча з розвитком клітинної терапії CAR-T можна розглядати як клінічну опцію для цих пацієнтів (СО/II) [35].

При хіміочутливому рецидиві після авто-ТСГК (GNR/III) та рефрактерній формі хвороби (GNR/I) рекомендовано розглянути інші опції терапії (ало-ТСГК (СО/II), CAR-T (S/I)). У 2 клінічних дослідженнях III фази при р/р ДВВКЛ високого ризику порівняно із salvage-терапією з подальшою авто-ТСГК [24, 29] встановлювали ефективність нових методів терапії, таких як анти-CD19 CAR-T (аксикабтаген цилолейцел і лізокаптаген маралеуцел), і дійшли висновку, що вони зумовлюють значне подовження тривалості БРВ і ЗВ.

Для пацієнтів із рецидивом ДВВКЛ високого ступеня злоякісності з невідомою хіміочутливістю чи рефрактерною формою як стандарт лікування визначено анти-CD19 CAR-T (аксикабтаген цилолейцел або лізокаптаген маралеуцел) замість авто-ТСГК.

При первинній лімфомі ЦНС авто-ТСГК є стандартом лікування (S/II) в 1-й лінії терапії. У низці непорівнювальних досліджень і 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях зафіксовано, що консолідація авто-ТСГК у 1-й ремісії є ефективною [18–20]. Немає даних щодо ефективності ало-ТСГК при цьому варіанті ДВВКЛ, і тому її, як зазвичай, не рекомендують (GNR/III).

Мантіїно-клітинна лімфома (МКЛ). ВДХТ з наступною авто-ТСГК призводить до вищих показників БРВ і ЗВ, якщо використовується як консолідація ремісії для молодих пацієнтів в 1-й лінії терапії (S/I) та визнана ефективною та безпечною процедурою [44].

Для пацієнтів з 1-м рецидивом без попередньої авто-ТСГК у 1-й ремісії рекомендовано проведення процедури як клінічної опції (СО/II). Пацієнтам з рецидивом після проведеної ВДХТ з авто-ТСГК та рефрактерною формою захворювання рекомендовано розглянути можливість лікування препаратами 2-ї лінії терапії з наступними ало-ТСГК (СО/II/III) чи CAR-T (S/II).

Ібрутиніб схвалено як ефективний засіб порятунку для пацієнтів із рецидивом або рефрактерною МКЛ. Проте виживаність без прогресування при рецидиві із застосуванням ібрутинібу є невеликою [12], прогноз після не-ефективності лікування ібрутинібом є несприятливим [30]. Тому, на відміну від хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ), при МКЛ застосування таргетних препаратів може суттєво вплинути на перебіг захворювання і, відповідно,

змінити показання до проведення ТСГК. Ібрутиніб може бути корисним для пацієнтів із МКЛ, яким планується ало-ТСГК [11]. Тривають дослідження з тестування ібрутинібу як частини терапії 1-ї лінії. На сьогодні немає переконливих даних про користь ало-ТСГК у 1-й лінії терапії при МКЛ [17].

Фолікулярна лімфома (ФЛ). Наразі немає достатньо доказів переваги авто-ТСГК при досягненні ПВ на променевої терапії у пацієнтів з первинною патологією з нетрансформованою формою ФЛ і у пацієнтів з високим ступенем трансформації в злоякісну лімфому, які не отримували системного лікування до гістологічної трансформації (GNR/II). Консолідація ремісії з авто-ТСГК є клінічною опцією у пацієнтів з хіміочутливою трансформацією ФЛ високого ступеня злоякісності, якщо вони отримували попереднє системне лікування, особливо імунохіміотерапію (СО/III) [5, 33, 42].

Т-клітинні лімфоми. Периферичні Т-клітинні лімфоми зазвичай мають поганий прогноз. Авто-ТСГК та ало-ТСГК є клінічними опціями для консолідації ремісії в 1-й лінії терапії у молодих пацієнтів [38]. Ало-ТСГК ефективна у пацієнтів із рецидивом чи рефрактерною формою захворювання, також рекомендована як стандарт лікування у пацієнтів із хіміочутливим рецидивом як єдиний метод лікування цього стану.

Первинні шкірні Т-клітинні лімфоми на ранній стадії мають хорошу відповідь на лікування. Однак пацієнти з пізніми стадіями від ПВ до IV мають несприятливий прогноз при стандартній терапії [10, 22, 45]. Ало-ТСГК розглядається клінічною опцією та передбачає клінічно значущий і стійкіший ефект «трансплантат проти лімфоми» [13–15].

Макроглобулінемія Вальденстрема (МВ). Авто-ТСГК слід розглядати як клінічну опцію при 1-му рецидиві та для пацієнтів, яким для досягнення відповіді необхідна більш ніж 1 лінія терапії (СО/II) [8, 27]. Ало-ТСГК рекомендовано як клінічну опцію для молодих пацієнтів з агресивним клінічним перебігом або захворюванням високого ризику відповідно до міжнародної прогностичної системи оцінки (IPSS) [5, 26] та у пацієнтів з короткочасною відповіддю або резистентністю до імунохіміотерапії, лікування на основі інгібіторів протеасом та/або інгібіторів кінази (СО/II).

З появою більш ефективних нових препаратів для МВ, таких як ритуксимаб, аналози пуринів, інгібітори протеасом та кінази, використання авто-ТСГК в 1-й лінії терапії рекомендовано в межах клінічних досліджень (GNR/III) [5].

Висновки. Незважаючи на активний розвиток гематології, численні клінічні дослідження, розробку новітніх препаратів, удосконалення методів клітинної терапії, застосування автологічної та алогенної ТСГК продовжує широко використовуватися в лікуванні злоякісних захворювань крові, кровотворної та лімфоїдної систем, з найбільш широким використанням при лімфопролиферативних процесах.

Актуальність цієї процедури в Україні залишатиметься високою, адже доступність до новітніх препаратів є обмеженою, можливість CAR-T-клітинної терапії практично відсутня порівняно з Європейськими та світовими клініками, у зв'язку з пандемією COVID-19 та повномасштабним вторгненням російської федерації на територію України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Beauvais, D., Danhof, S., Hayden, P. J., Einsele, H., & Yakoub-Agha, I. (2020). Clinical data, limitations and perspectives on chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. *Current Opinion in Oncology*, 32, 418–426. doi: 10.1097/CCO.0000000000000667.
2. Beksac, M., & Savani, B. N. (2020). Prognostic scoring system after transplantation in myeloma: predicting early relapse. *British Journal of Haematology*, 191(3), 323–324. doi: 10.1111/bjh.16986.
3. Berdeja, J. G., Madduri, D., Usmani, S. Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A. D., ... Jagannath, S. (2021). Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation

antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*, 398, 314–324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.

4. Bochtler, T., Hegenbart, U., Kunz, C., Benner, A., Kimmich, C., Seckinger, A., ... Schönland, S. O. (2016). Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. *Blood*, 128, 594–602. doi: 10.1182/blood-2015-10-676361.

5. Buske, C., & Leblond, V. (2013). How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*, 27, 762–772. doi: 10.1038/leu.2013.36.

6. D'Souza, A., Dispenzieri, A., Wirk, B., Zhang, M. J., Huang, J., Gertz, M. A., ... Hari P. N. (2015). Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3741–3749. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015.

7. Dhakal, B., Szabo, A., Chhabra, S., Hamadani, M., D'Souza, A., Usmani, S. Z., ... Hari P. N. (2018). Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 4, 343–350. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600.

8. Dimopoulos, M., Kastridis, E., Owen, R. G., Kyle, R. A., Landgren, O., Morra, E., ... Treon, S. P. (2014). Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*, 124, 1404–1411. doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.

9. Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Therneau, T. M., Larson, D. R., Plevak, M. F., ... Gertz, M. A. (2004). Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood*, 103, 3960–3963. doi: 10.1182/blood-2003-12-4192.

10. Domingo-Domenech, E., Duarte, R. F., Boumedil, A., Onida, F., Gabriel, I., Finel, H., ... Montoto, S. (2021). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 56, 1391–1401. doi: 10.1038/s41409-020-01197-3.

11. Dreger, P., Michallet, M., Bosman, P., Dietrich, S., Sobh, M., Boumedil, A., ... Schetelig, J. (2019). Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*, 54, 44–52. doi: 10.1038/s41409-018-0207-4.

12. Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R. S., Rusconi, C., Trnety, M., ... Rule, S. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 387, 770–778. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.

13. Duarte, R. F., Boumedil, A., Onida, F., Gabriel, I., Arranz, R., Arcese, W., ... Dreger, P. (2014). Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and sézary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 3347–3348. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5597.

14. Duarte, R. F., Canals, C., Onida, F., Gabriel, I. H., Arranz, R., Arcese, W., ... Sureda, A. (2010). Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4492–4499. doi: 10.1200/JCO.2010.29.3241.

15. Duarte, R. F., Schmitz, N., Servitje, O., & Sureda, A. (2008). Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 41, 597–604. doi: 10.1038/sj.bmt.1705968.

16. Eichenauer, D. A., & Engert, A. (2021). Current treatment options for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, 33, 395–399. doi: 10.1097/COO.0000000000000774.

17. Fenske, T. S., Zhang, M. J., Carreras, J., Ayala, E., Burns, L. J., Cashen, A., ... Hari, P. N. (2013). Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *Journal of Clinical Oncology*, 32(4), 273–281. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2454.

18. Ferreri, A. J. M., Cwynarski, K., Pulczynski, E., Fox, C. P., Schorb, E., La Rosee, P., ... Illerhaus, G. (2017). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*, 4, e510–e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.

19. Ferreri, A. J., & Illerhaus, G. (2016). The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 127, 1642–1649. doi: 10.1182/blood-2015-10-636340.

20. Houillier, C., Taillandier, L., Dureau, S., Lamy, T., Laadhari, M., Chinot, O., ... Soussain, C. (2019). Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 823–833. doi: 10.1200/JCO.18.00306.

21. Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., Leleu, X., Benbouker, L., Hermine, O., ... Fermand, J. P. (2007). High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 357, 1083–1093. doi: 10.1056/NEJMoa070484.

22. Jawed, S. I., Myskowski, P. L., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 223.e1–17. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033.

23. Jimenez-Zepeda, V. H., Mikhael, J., Winter, A., Franke, N., Masih-Khan, E., Trudel, S., ... Reece, D. E. (2012). Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18, 773–779. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.044.

24. Kamdar, M., Solomon, S. R., Arnason, J., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., ... Abramson, J. S. (2021). Lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, versus standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): results from the randomized phase 3 transform study. *Blood*, 138, 91. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.

25. Kröger, N., Gagegelmann, N., Eikema, D. J., Koster, L., Caillot, D., Pioltelli, P., ... Kröger, N. (2019). Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the

European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25, 2134–2142. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004.

26. Kyriakou, C., Canals, C., Cornelissen, J. J., Socie, G., Willemze, R., Iffrah, N., ... Schmitz, N. (2010). Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4926–4934. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3607.

27. Kyriakou, C., Canals, C., Sibon, D., Cahn, J. Y., Kazmi, M., Arcese, W., ... Schmitz, N. (2010). High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2227–2232. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4905.

28. Linch, D. C., Winfield, D., Goldstone, A. H., Moir, D., Hancock, B., McMillan, A., ... Hudson, G. V. (1993). Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 341, 1051–1054. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-1.

29. Locke, F. L., Jacobson, C., Perales, M. A., Kersten, M. J., & Westin, J. R. (2021). Primary analysis of ZUMA-7: a phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, 138, 2. doi.org/10.1002/hon.3163.22.

30. Martin, P., Maddocks, K., Leonard, J. P., Ruan, J., Goy, A., Wagner-Johnston, N., ... Blum, K. A. (2016). Post-ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*, 127, 1559–1563. doi: 10.1182/blood-2015-10-673145.

31. Messer, M., Steinzen, A., Vervolgyi, E., Lerch, C., Richter, B., Dreger, P., & Herrmann-Frank, A. (2014). Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Leukemia & Lymphoma*, 55, 296–306. doi: 10.3109/10428194.2013.802780.

32. Mina, R., Petrucci, M. T., Corradini, P., Spada, S., Patriarca, F., Cerrato, C., ... Bringhen, S. (2018). Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 18, 533–540. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.019.

33. Montoto, S., Corradini, P., Dreyling, M., Ghielmini, M., Kimby, E., Lopez-Guillermo, A., ... Dreger, P. (2013). Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*, 98, 1014–1021. doi: 10.3324/haematol.2013.084723.

34. Munshi, N. C., Anderson, L. D., Shah, N., Madduri, D., Berdeja, J., Lonial, S., ... San-Miguel, J. (2021). Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 384, 705–716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.

35. Nastoupil, L. J., Jain, M. D., Feng, L., Spiegel, J. Y., Ghobadi, A., Lin, Y., ... Locke, F. L. (2020). Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 3119–3128. doi: 10.1200/JCO.19.02104.

36. Rodriguez, T. E., Hari, P., Stiff, P. J., Smith, S. E., Sterrenberg, D., Vesole, D. H. (2016). Busulfan, melphalan, and bortezomib versus high-dose melphalan as a conditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 1391–1396. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.021.

37. Sarina, B., Castagna, L., Farina, L., Patriarca, F., Benedetti, F., Carella, A. M., ... Santoro, A. (2010). Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*, 115, 3671–3677. doi: 10.1182/blood-2009-12-253856.

38. Schmitz, N., Nickelsen, M., Altmann, B., Ziepert, M., Bouabdallah, K., Gisselbrecht, C., ... Tournilhac, O. (2015). Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: results of the interim analysis of the AAT trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 8507. doi.org/10.1002/hon.2227.

39. Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A. M., Haenel, M., ... Diehl, V. (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359, 2065–2071. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

40. Schönland, S. O., Dreger, P., de Witte, T., & Hegenbart, U. (2012). Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*, 47, 895–905. doi: 10.1038/bmt.2011.152.

41. Sidiqi, M. H., Aljama, M. A., Buadi, F. K., Warsame, R. M., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., ... Gertz, M. A. (2018). Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 1323–1329. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9554.

42. Sureda, A., Bader, P., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R. F., Dufour, C., ... Madrigal, A. (2015). Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*, 50, 1037–1056. doi: 10.1038/bmt.2015.6.

43. Sureda, A., Canals, C., Arranz, R., Caballero, D., Ribera, J. M., Brune, M., ... Schmitz, N. (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 97, 310–317. doi: 10.3324/haematol.2011.045757.

44. Szczesniak, M., Armatys, A., Kurzawa, R., Kandzia, T., Kozioł, D., Frankiewicz, A., ... Helbig, G. (2013). Autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma — single center experience. *Contemporary Oncology (Pozn)*, 17(5), 456–459. doi: 10.5114/wo.2013.37223.

45. Trautinger, F., Eder, J., Assaf, C., Bagot, M., Cozzio, A., Dummer, R., ... Knobler, R. (2017). European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome—update 2017. *European Journal of Cancer*, 77, 57–74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.

46. Wiebach, H., Gezer, D., Brummendorf, T. H., Crysandt, M., & Wilop, S. (2020). Tolerability of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: a single-center retrospective analysis. *Current Research in Translational Medicine*, 68, 139–144. doi: 10.1016/j.retram.2020.04.001.

47. Новак, В. Л., Масляк, З. В., Цяпка, О. М., Горіянова, Н. В., Дягіль, І. С., & Тушицький, О. М. (Ред.). (2022). Показники діяльності гематологічної служби та науково-практичних підрозділів профільних ДУНАМН України в 2021 році. Львів: ТзОВ «ЗУКЦ».

Indications for hematopoietic cell transplantation for lymphoproliferative blood diseases: current practice in Europe, 2022

O.M. Tsyapka¹, O.M. Tushnytskyi¹, L.V. Zalokotska¹, H.R. Savuliak¹,
I.A. Kryachok², V.L. Novak¹

¹*Institute of Blood Pathology and Transfusion Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine*

²*Nonprofit Organization «National Cancer Institute», Kyiv, Ukraine*

Abstract. According to the European Society for Blood and Marrow Transplantation (The European Group for Blood & Marrow Transplantation — EBMT), the number of hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) in Europe and other countries cooperating with EBMT is constantly growing and has reached almost 50 000. At the same time, more than half of the recipients who underwent HSCT are patients with lymphoid malignancies. There is a marked increase in cell therapy (CAR-T). In addition to the widespread adoption of HSCT technology, the most notable advances include the success of unrelated donor and haploidentical HSCT, the use of reduced-intensity high-dose chemotherapy (HDCT) in older patients, and the phenomenal growth in the use of cell therapy. In Ukraine, the deployment of the network of auto- and allotransplantation centers of hematopoietic

stem cells (bone marrow) continues. This made it possible to significantly improve the availability of this type of highly specialized medical care, to introduce HSCT more widely into clinical practice, and allo-HSCT from relative and non-relative donors became available. Considering the active development of transplantation practices in Ukraine, the opening of new centers for transplantation of HSCT, it is urgent to conduct an analysis of screenings before transplantation, evaluate the effectiveness and improve the provision of medical care to patients with lymphoproliferative diseases.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; high-dose chemotherapy; lymphoproliferative diseases; Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; non-Hodgkin's lymphoma; indications; CAR-T cell therapy.

Адреса для листування:

Цяпка Орест

79044, м. Львів, вул. Генерала Чепринки, 45

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

E-mail: tsyapka@yahoo.com

Correspondence:

Orest Tsyapka

45, Gen. Chuprynka str., Lviv, 79044

SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine»

E-mail: tsyapka@yahoo.com

О.І. Хоптяна, О.Ю. Добржанський

Індоціанін зелений у практиці онкохірурга (огляд літератури)

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

Одержано 31.10.2023

Прийнято до друку 10.11.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31190

Індоціанін зелений (ІЗ) відомий своєю спроможністю флуоресцентно фарбувати тканини та став предметом зростаючого інтересу у сфері онкохірургії. Його використання для покращання виявлення необхідних анатомічних структур та точної локалізації пухлин являє собою перспективну стратегію, що дозволяє хірургам окреслювати і прецизійно видаляти злякисні утворення, знижуючи ризик пошкодження здорових тканин та поліпшуючи онкологічні результати. **Мета.** Головною метою цього дослідження є систематичний огляд та аналіз показань та обмежень використання ІЗ в лікуванні онкогінекологічної патології, а також злякисних новоутворень шлунка та стравоходу. **Огляд спрямований на оцінку потенційного впливу ІЗ на покращання діагностичних маніпуляцій та хірургічних втручань при злякисних онкологічних захворюваннях жіночої статеві системи, а також злякисних пухлинах шлунка та стравоходу.** **Висновки.** На основі проведеного аналізу медичної літератури встановлено, що використання ІЗ в онкохірургії сприяє поліпшенню візуалізації анатомічних структур під час хірургічних втручань. Його використання є безпечним для пацієнтів, хоча і може супроводжуватися деякими побічними ефектами. Використання ІЗ під час онкохірургічних втручань допомагає покращити онкологічні результати та не впливає на рівень післяопераційних ускладнень та летальності. Проте необхідні додаткові проспективні дослідження для визначення оптимальних схем використання та для оцінки максимальної користі та безпеки для пацієнтів.

Ключові слова: індоціанін зелений; рак ендометрія; рак шийки матки; рак стравоходу; сторожовий лімфатичний вузол; рак шлунка.

ВСТУП

ІЗ — барвник, який володіє властивістю флуоресценції, тобто здатністю світитися під впливом світла певної довжини хвилі. Ця особливість ІЗ робить його об'єктом використання у великій кількості клінічних досліджень та різних галузях, таких як біологія, медицина, фармація та хімія. ІЗ, також відомий як «малахітова зелень», уперше синтезований у 1860 р. в результаті реакції бензальдегіду з ацетофеноном за наявності кальцію. У 1956 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) затвердили використання ІЗ у клінічній практиці [1].

Механізм світіння ІЗ пов'язаний із механізмом флуоресценції. Спочатку ІЗ поглинає фотони світла в результаті взаємодії із світлом певної довжини хвилі. У медицині для активування флуоресценції ІЗ використовують світло, близьке до інфрачервоного (Near InfraRed — NIR), оскільки барвник має високу поглинаючу здатність у цьому діапазоні хвиль. Коли ІЗ поглинає фотони світла, електрони в молекулі барвника переходять на вищі енергетичні рівні. Перебуваючи у стані збудження, електрони з часом повертаються на свої вихідні низькі енергетичні рівні. При цьому вони випромінюють фотони світла, які мають довжину хвилі, характерну для ІЗ. Ці фотони утворюють флуоресцентне світло, яке може бути зафіксоване та виміряне за допомогою спеціального обладнання, такого як флуоресцентний спектрофотометр. Інтенсивність флуоресценції ІЗ зазвичай залежить від його концентрації в розчині, часу взаємодії зі світлом, властивостей середовища та інших факторів.

ІЗ В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ

Найчастіше в практиці онкогінеколога для виявлення сторожового лімфатичного вузла (СЛВ) використовували 3 барвники: ІЗ, радіоактивного колоїду технецію (Tc-99m) і синього барвника, у комбінації один з одним або самостійно. У проспективному дослідженні FILM (Fluorescence Imaging for Lymphatic Mapping), в якому охоплено пацієнок із раком шийки матки (РШМ) та раком ендометрія, порівня-

ли результати лікування з використанням ІЗ та ізосульфану синього. Двобічне картування лімфатичних вузлів відбулося у 78 та 31% випадків із використанням ІЗ та синього барвника відповідно [2].

Для виявлення СЛВ у пацієнтів із раком ендометрія та РШМ використовують алгоритм 2013 р., розроблений командою в Меморіальному онкологічному центрі ім. Слоуна — Кеттерінга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Національної мережі багатопрофільних онкологічних закла-

193



Рис. 1. Найчастіші точки для ін'єкцій ІЗ з метою виявлення СЛВ при раку ендометрія



Рис. 2. Найчастіша локалізація СЛВ (синім кольором, стрілка)



Рис. 3. Менш часта локалізація СЛВ (зеленим кольором, стрілка)

дів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN; 2024) (рис. 1–3).

Рак ендометрія. Оцінка стану лімфатичних вузлів у пацієнок із раком ендометрія є важливим етапом хірургічного втручання, що впливає на тактику подальшого ад’ювантного лікування. Системна лімфодисекція не виявила переваги в загальній виживаності серед пацієнок, у яких відсутня рентгенологічно встановлена тазова лімфаденопатія, а біопсія СЛВ стала альтернативою [3, 4]. На сьогодні найкращим вибором для виявлення СЛВ при раку ендометрія залишається ІЗ, що виявив високу чутливість у 97% та негативну прогностичну цінність у 99,6% [2, 5]. Використання ІЗ для виявлення та біопсії СЛВ рекомендовано для пацієнок із раком ендометрія проміжної, високо-проміжної та високої груп згідно із рекомендаціями Європейської асоціації онкологів-гінекологів (European Society of Gynaecological Oncology — ESGO) [6]. У 2023 р. медична спільнота отримала результати дослідження, яке мало на меті оцінити довго-

строкові результати виживаності пацієнок високої групи ризику з раком ендометрія, яким виконано біопсію або лише біопсію СЛВ, або системну лімфодисекцію. За результатами дослідження безрецидивна виживаність у групі, де проведено біопсію СЛВ, становила 85,2%, а в групі системної лімфодисекції — 82,8%, що не має статистично значущої різниці [7]. Враховуючи онкологічну безпеку та низький рівень ризику розвитку лімфедем, а також кращий рівень життя пацієнок, яким проведено біопсію СЛВ з використанням ІЗ, — методику можливо активно використовувати у пацієнок із раком ендометрія (рис. 4, 5).

РШМ. ІЗ активно використовують для виявлення та біопсії СЛВ у пацієнок із РШМ. Алгоритм дій аналогічний тому, який використовують і при виявленні СЛВ у пацієнок із раком ендометрія (див. рис. 1–3). Цю процедуру виконують у пацієнок із T1a1 стадією та позитивною лімфоваскулярною інвазією. У пацієнок із T1b1, T1b2, та T2a1 стадіями проводиться оцінка лімфатичних вузлів як 1-й крок у хірургічному лікуванні шляхом виявлення СЛВ із використанням ІЗ (рис. 6).

Удослідженні А. Вуда та співавторів встановлено, що частота виявлення СЛВ становить 97, 89 і 100% із використанням радіоколоїду із синім барвником, синього барвника самостійно та ІЗ відповідно [8]. ІЗ можна використовувати в органозберігаючому лікуванні пацієнок на початкових стадіях РШМ з метою визначення СЛВ. Рекомендовано виявлення СЛВ із ультрастадіюванням [9].

Рак вульви. Виявлення уражених лімфатичних вузлів залишається найбільш важливим прогностичним фактором для оцінки загальної та безрецидивної виживаності пацієнок із раком вульви. Картування СЛВ увійшло в стандарти лікування раку вульви на ранніх стадіях після оприлюднення результатів досліджень Gynecologic Oncology Group (GOG)-173 та Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS V), у яких зафіксовані низькі показники хибнонегативних результатів у пацієнок,

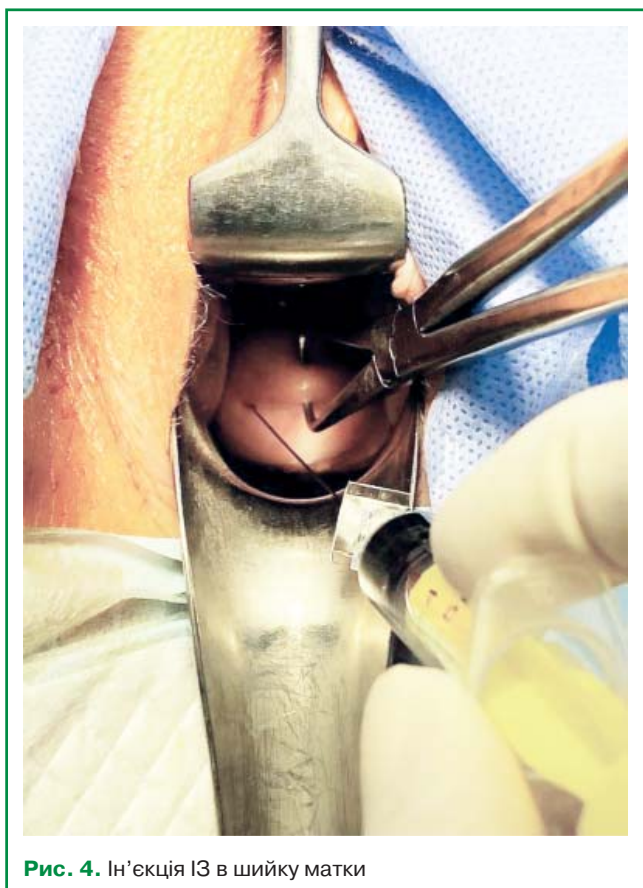


Рис. 4. Ін’єкція ІЗ в шийку матки



Рис. 5. Біопсія СЛВ



Рис. 6. Візуалізація лімфатичного протоку, що веде до СЛВ

яким виконано біопсію СЛВ порівняно з паховою лімфаденектомією [10].

Для уніфокальних пухлин розмірами до 4 см без клінічно значущих (за даними комп'ютерної томографії/магнітно-резонансної томографії) лімфатичних вузлів рекомендовано виконання СЛВ згідно з оновленими стандартами ESGO [11]. В одному із досліджень встановлено ефективність виявлення СЛВ при використанні ізотопів/ІЗ порівняно з ізотопами/синім барвником [12]. Так, ІЗ доповнює радіоактивний провідник (Тс99) у лікуванні раку вульви, які є обов'язковими для проведення маркування СЛВ.

ЗАСТОСУВАННЯ ІЗ В ХІРУРГІЇ РАКУ ШЛУНКА

Навігація СЛВ. Він є 1-м дренажним вузлом злоякісної пухлини шлунка. За умови, що 1-й дренажний лімфатичний вузол є не ураженим метастазами, усі інші також вважаються негативними.

Нещодавно запропоновано флуоресценцію ІЗ в NIR як рішення для подолання факторів, пов'язаних з радіоактивними індикаторами та іншими барвниками, зокрема з їх вартістю, ятрогенними ефектами та простотою у використанні. Варто зауважити, що 1-ше використання ІЗ застосовано для виявлення СЛВ на ранніх стадіях раку шлунка [13]; відтоді його використання надзвичайно розширилося. Враховуючи його хорошу тропність до структур лімфатичної системи та низьку частоту розвитку алергічних реакцій, він вважається препаратом вибору серед інших барвників, таких як метиленовий синій та ін. У систематичному огляді та метааналізі 2014 р., проведеного L. Xiong та співавторами, зафіксовано підвищення частоти виявлення СЛВ і покращання чутливості методу з використанням ІЗ як альтернативи звичайним барвникам, незважаючи на відносну неоднорідність серед досліджень, включених до метааналізу. Тенденцію у використанні ІЗ оцінено позитивно з точки зору технологічного прогресу, і очікуються результати майбутніх досліджень. Щодо результатів біопсії СЛВ під контролем ІЗ у встановленні поширення раку шлунка, рівень виявлення становив 100%, незважаючи на чутливість у 84% [14]. У сучасній медичній літературі доведено позитивну тенденцію в якості використання контрастних засобів, що може відображати вдосконалення технологічної складової.

Картування лімфатичних вузлів. ІЗ також використовувалася як ефективний допоміжний засіб для лімфодисекції під час виконання гастректомії. Видалення достатньої кількості лімфатичних вузлів має важливе значення для правильного визначення стадії. У більшості клінічних рекомендацій вказано на необхідність видалення мінімум 16 регіонарних лімфатичних вузлів для патологічного дослідження і залишається бажаним видалити 30 або більше вузлів [15, 16]. За таких умов картування лімфатичних вузлів за допомогою ІЗ призводить до розпізнавання лімфатичних вузлів і лімфатичних шляхів та допомагає у виконанні повної лімфодисекції. Для оцінки ефективності лімфаденектомії під контролем ІЗ проведені ретроспективні дослідження з невеликими вибірками. У цих дослідженнях виявлено неоднозначні результати при деяких обмеженнях у проведених дослідженнях, зокрема труднощах з видаленням флуоресцентних груп, які зазвичай не входять до стандартної лімфодисекції D2 (тобто групи 13, 14v або 16a). Натомість у деяких дослідженнях зафіксовано більшу кількість видалених вузлів у певних групах під час лапароскопічних хірургічних операцій з використанням NIR ІЗ [17–20].

Нещодавнє проспективне дослідження I.G. Kwon та співавторів мало на меті оцінити результати роботизованої гастректомії у пацієнтів з I стадією раку шлунка, яким проведено флуоресцентну лімфографію з використанням NIR-зображення [21]. Отримані дані порівняно

з історичними контрольними групами. Ендоскопічно введено 1,25 мг/мл розчину ІЗ у розчині для ін'єкцій у підслизовий шар шлунка за добу до операції. У групі пацієнтів NIR-ІЗ загалом видалено більшу кількість лімфатичних вузлів, а у 92,5% пацієнтів видалено понад 30 лімфатичних вузлів. Кількість лімфатичних вузлів, видалених із флуоресцентно підсилених груп, була значно вищою, особливо в групах 2, 6, 7, 8 і 9, і всі метастатичні лімфатичні вузли були флуоресцентними. Автори припустили, що флуоресценція полегшить пошук вузлів під час патологічного дослідження. Цей метод гарантує інтраопераційну оцінку повноти лімфодисекції та дозволяє точніше діагностувати та визначити стадію захворювання, підтверджуючи гіпотезу про те, що флуоресцентна NIR-лімфографія відіграє вирішальну роль у діагностиці та встановленні стадії. Це може зумовити виявлення пацієнтів, у яких відбулася міграція стадії (тобто зміна прогностичної групи після перекласифікації стадії захворювання), для яких може бути корисним ад'ювантне лікування. Завдяки вищій чутливості та специфічності для метастатичних вузлів автори припустили, що в найближчому майбутньому можна буде виконувати персоналізовану лімфодисекцію відповідно до індивідуальних моделей лімфогенного метастазування первинної пухлини. Крім того, не встановлено відмінностей у післяопераційних ускладненнях [21].

ОЦІНКА ПЕРФУЗІЇ ТКАНИН З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ НЕСПРОМОЖНОСТІ АНАСТОМОЗУ

ІЗ також використовують для оцінки кровопостачання анастомозу як при тотальній, так і субтотальній гастректомії та езофагектомії. Незважаючи на останні досягнення, неспроможність анастомозу викликає серйозне занепокоєння у спеціалістів галузі хірургії шлунка. Частота неспроможності анастомозу коливається від 2,1 до 14,6% у країнах Східної Європи і до 26% — Західної. Це є основною причиною смертності, пов'язаною з хірургічним втручанням (у діапазоні 0–50%), і призводить до несприятливих віддалених результатів [22]. На сьогодні суб'єктивна оцінка прогнозу вірогідності неспроможності анастомозу не є достовірною. Вона ґрунтується на оцінці натягу тканин зони анастомозу, правильному приляганні тканин та адекватній перфузії [23]. Проведено кілька досліджень для оцінки стравохідно-шлункового анастомозу шляхом спроби кількісної оцінки кровопостачання ділянки анастомозу за допомогою ІЗ, що свідчить про те, що флуоресцентну ангіографію можна використовувати для зниження частоти неспроможності анастомозу після езофагектомії [24–27]. Однак у маленькій кількості досліджень оцінено езофагоєюнальний анастомоз за допомогою ІЗ.

Y. Nuh та співавтори провели інше проспективне дослідження щодо лапароскопічної гастректомії [28]. 30 процедур (дистальна резекція з реконструкціями VI або VII, тотальна гастректомія з реконструкцією за Roux-en-Y та пилорусзберегаюча гастректомія) оцінювали за допомогою NIR-камери шляхом введення 2,5–5,0 мг/мл розчину ІЗ одразу після накладання анастомозу. Клінічну та флуоресцентну оцінки проводили за 2 шкалами оцінки шляхом призначення певної кількості балів за окремими параметрами. Клінічній оцінці на основі візуальних спостережень (темний, плямистий, рожевий вигляд, пульсація мезентеріальних судин і кровоточиві краї резекції) надано велику кількість балів для всіх процедур, а флуоресценцію виявлено у 100% пацієнтів із затримкою візуалізації $4,1 \pm 3,2$ хв (діапазон 2–15) після ін'єкції ІЗ. Хоча візуалізація ІЗ була визнана невдалою у 7 пацієнтів (23,3%), жодних змін у плані хірургічного втручання не було внесено; неспроможність анастомозу встановлено в одного пацієнта з високими клінічними балами та показниками флуоресценції. Автори підтвердили спроможність та відтво-

риваність методики, але дійшли консенсусу, що необхідне проведення подальших досліджень, щоб довести її ефективність і визначити відповідне дозування введеного ІЗ [28].

НАВІГАЦІЯ ПЕРИГАСТРАЛЬНИХ СУДИН

ІЗ може бути корисним у судинній навігації, оскільки він може ідентифікувати форму та рівень відходження малих судин, які можуть бути не виявлені під час передопераційних візуалізаційних досліджень. Товщина тканини не вважається проблемою для NIR, коли тканини мають товщину 2–4 см [29, 30]. У дослідженні М. Кім та співавторів лікарі використовували 2,5 мг/мл розчину ІЗ відразу після перев'язки правої шлунково-сальникової вени шляхом 20 послідовних ін'єкцій, проспективно проводячи роботизовані або лапароскопічні гастректомії. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити наявність інфрапілоричної артерії, яку необхідно зберегти під час пілорусзберігаючої гастректомії, або додаткової селезінкової артерії, що виходять з лівої шлунково-сальникової артерії, щоб запобігти інфаркту нижнього полюсу селезінки. Інфрапілоричну артерію ідентифікували у 80% випадків із часом процедури менше <1 хв, а додаткову селезінкову артерію, якщо вона наявна, завжди легко ідентифікувати. Автори припустили, що ІЗ може бути корисним для недосвідчених хірургів під час інфрапілоричної дисекції та для скорочення тривалості операції, зменшення об'єму крововтрати та кількості ятрогенних травм [29].

У ретроспективному дослідженні J.H. Lee та співавторів 31 пацієнта зафіксовані переваги технології ІЗ для виявлення додаткової лівої печінкової артерії під час операції [30]. Автори оцінили ступінь флуоресценції поверхні печінки після того, як на артерії біля лівої частки був розміщений ендоскопічний затискач, припускаючи, що флуоресценція в основному залежить від артеріального кровотоку. Потім вони внутрішньовенно ввели 5 мг ІЗ, розведеного у 2 мл розчину для ін'єкцій, і оцінили флуоресценцію печінки. У разі зниження флуоресценції лівої частки затискач видаляли, а васкуляризацію повторно оцінювали за допомогою нової внутрішньовенної ін'єкції ІЗ. Відповідно до зон кровопостачання допоміжних артерій, візуалізованих за допомогою NIR–ІЗ, артерію було перев'язано у 20 пацієнтів і збережено у 10 пацієнтів, і не встановлено жодних відмінностей щодо інтраопераційних або післяопераційних результатів. Автори дійшли висновку, що додаткові ліві печінкові артерії можна безпечно перев'язати після оцінки NIR-флуоресценції, уникаючи потенційно тяжких ускладнень під час резекції шлунка [30].

ВИСНОВКИ

Використання ІЗ в онкохірургії є актуальним та перспективним напрямком у полі боротьби з онкологічними захворюваннями. Оцінюючи результати проведених клінічних досліджень, можна зробити декілька важливих висновків.

По-перше, ІЗ є високоефективним у виявленні СЛВ, дозволяючи хірургам не збільшувати об'єм хірургічних втручань. Це сприяє підвищенню точності операцій та зниженню ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

По-друге, ІЗ є безпечним засобом для використання в клінічній практиці, маючи мінімальну токсичність та частоту побічних ефектів. Це робить його доступним для широкого кола хворих, зокрема пацієнтів похилого віку та осіб зі складними супутніми захворюваннями.

У підсумку використання ІЗ у сфері онкохірургії є перспективним напрямком, що сприяє підвищенню ефективності та безпеки операцій, а також покращенню якості життя пацієнтів. Інноваційний підхід може відкрити нові можливості для подолання онкологічних проблем і сприяти подальшому розвитку сучасної медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Alander, J. T., Kaartinen, I., Laakso, A., Pättilä, T., Spillmann, T., Tuchin, V. V., Venermo, M., & Väiläso, P. (2012). A Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2012, 940585. doi.org/10.1155/2012/940585.
2. Frumovitz, M., Plante, M., Lee, P. S., Sandadi, S., Li, J. F., Escobar, P. F., ... Abu-Rustum, N. R. (2018). Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 19(10), 1394–1403. doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
3. Kitchener, H., Swart, A. M., Qian, Q., Amos, C., & Parmar, M. K. (2009). Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet*, 373(9658), 125–136. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
4. Panici, P. B., Basile, S., Maneschi, F., Lissoni, A. A., Signorelli, M., Scambia, G., ... Mangioni, C. (2008). Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(23), 1707–1716. doi.org/10.1093/jnci/djn397.
5. Rossi, E. C., Kowalski, L. D., Scalici, J., Cantrell, L., Schuler, K., Hanna, R. K., ... Boggess, J. F. (2017). A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 18(3), 384–392. doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
6. Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., ... Fagotti, A. (2020). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(1), 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
7. Capozzi, V. A., Rosati, A., Maglietta, G., Vargiu, V., Scarpelli, E., Cosentino, F., ... Fanfani, F. (2023). Long-term survival outcomes in high-risk endometrial cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone versus lymphadenectomy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(7), 1013–1020. doi.org/10.1136/ijgc-2023-004314.
8. Buda, A., Crivellaro, C., Elisei, F., Di Martino, G., Guerra, L., De Ponti, E., ... Milani, R. (2016). Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radioisotope 99mTc and/or Blue Dye. *Annals of Surgical Oncology*, 23(7), 2183–2191. doi.org/10.1245/s10434-015-5022-1.
9. Cibula, D., Raspollini, M. R., Planchamp, F., Centeno, C., Chargari, C., Felix, A., ... Lindegaard, J. (2023). ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer — Update 2023. *International Journal of Gynecological Cancer*, (5), 649–666. doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429.
10. Oonk, M. H., van Hemel, B. M., Hollema, H., de Hullu, J. A., Ansink, A. C., Vergote, I., ... van der Zee, A. G. (2010). Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: Results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *The Lancet Oncology*, 11(7), 646–652. doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70104-2.
11. Oonk, M. H. M., Planchamp, F., Baldwin, P., Mahner, S., Mirza, M. R., Fischerová, D., ... Zapardiel, I. (2023). European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer — Update 2023. *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(7), 1023–1043. doi.org/10.1136/ijgc-2023-004486.
12. Deken, M. M., van Doorn, H. C., Verver, D., Boogerd, L. S. F., de Valk, K. S., Rietbergen, D. D. D., ... Gaarenstroom, K. N. (2020). Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer — a randomized controlled trial. *Gynecologic Oncology*, 159(3), 672–680. doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.044.
13. Hiratsuka, M., Miyashiro, I., Ishikawa, O., Furukawa, H., Motomura, K., Ohigashi, H., ... Koyama, H. (2001). Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*, 129(3), 335–340. doi: 10.1067/msy.2001.111699.
14. Xiong, L., Gazyakan, E., Yang, W., Engel, H., Hünerbein, M., Kneser, U., & Hirche, C. (2014). Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(7), 843–849. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.228.
15. Smith, D. D., Schwarz, R. R., & Schwarz, R. E. (2005). Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *Journal of Clinical Oncology*, 23(28), 7114–7124. doi: 10.1200/JCO.2005.14.621.
16. Son, T., Hyung, W. J., Lee, J. H., Kim, Y. M., Kim, H. I., An, J. Y., ... Noh, S. H. (2012). Clinical implication of an insufficient number of examined lymph nodes after curative resection for gastric cancer. *Cancer*, 118(19), 4687–4693. doi: 10.1002/cncr.27426.
17. Romanzi, A., Mancini, R., Ioni, L., Picconi, T., & Pernazza, G. (2021). ICG-NIR-guided lymph node dissection during robotic subtotal gastrectomy for gastric cancer. A single-centre experience. *International Journal of Medical Robotics*, 17(2), e2213. doi: 10.1002/rcs.2213.
18. Kim, T., Kong, S., Park, J., Son, Y., Huh, Y., Suh, Y., ... Yang, H. K. (2018). Assessment of the completeness of lymph node dissection using near-infrared imaging with indocyanine green in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *J. Gastric Cancer*, 18(2), 161–171. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e19.
19. Tajima, Y., Yamazaki, K., Masuda, Y., Kato, M., Yasuda, D., Aoki, T., ... Kusano, M. (2009). Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging in gastric cancer. *Annals of Surgery*, 249(1), 58–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181927267.
20. Lan, Y., Huang, K., Chen, P., Liu, C., Lo, S., Wu, C., ... Fang, W. L. (2017). A pilot study of lymph node mapping with indocyanine green in robotic gastrectomy for gastric cancer. *SAGE Open Medicine*, 5, 2050312117727444. doi: 10.1177/2050312117727444.
21. Kwon, I. G., Son, T., Kim, H., & Hyung, W. J. (2019). Fluorescent lymphography-guided lymphadenectomy during robotic radical gastrectomy for gastric cancer. *JAMA Surgery*, 154(2), 150–158. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4267.
22. Makuuchi, R., Irino, T., Tanizawa, Y., Bando, E., Kawamura, T., & Terashima, M. (2019). Esophageal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer. *Surgery Today*, 49(3), 187–196. doi: 10.1007/s00595-018-1726-8.
23. Protniak, B., Dinallo, A. M., Boyan, W. P., Dressner, R. M., & Arvanitis, M. L. (2015). Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography—an objective evaluation of anastomotic perfusion in colorectal surgery. *American Surgeon*, 81(6), 580–584. doi: 10.1177/000313481508100621.
24. Kitagawa, H., Namikawa, T., Iwabu, J., Fujisawa, K., Uemura, S., Tsuda, S., & Hanazaki, K. (2018). Assessment of the blood supply using the indocyanine green fluorescence method and postoperative endoscopic evaluation of anastomosis of the gastric tube during esophagectomy. *Surgical Endoscopy*, 32(4), 1749–1754. doi: 10.1007/s00464-017-5857-6.

25. Koyanagi, K., Ozawa, S., Oguma, J., Kazuno, A., Yamazaki, Y., Ninomiya, Y., ... Tachimori, Y. (2016). Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: new predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore)*, 95(30), e4386. doi: 10.1097/MD.0000000000004386.

26. Shimada, Y., Okumura, T., Nagata, T., Sawada, S., Matsui, K., Hori, R., ... Tsukada, K. (2011). Usefulness of blood supply visualization by indocyanine green fluorescence for reconstruction during esophagectomy. *Esophagus*, 8(4), 259–266. doi: 10.1007/s10388-011-0291-7.

27. Ohi, M., Toiyama, Y., Mohri, Y., Saigusa, S., Ichikawa, T., Shimura, T., ... Kusunoki, M. (2017). Prevalence of anastomotic leak and the impact of indocyanine green fluorescein imaging for evaluating blood flow in the gastric conduit following esophageal cancer surgery. *Esophagus*, 14(4), 351–359. doi: 10.1007/s10388-017-0585-5.

28. Huh, Y., Lee, H., Kim, T., Choi, Y., Park, J., Son, Y., ... Yang, H. K. (2019). Efficacy of assessing intraoperative bowel perfusion with near-infrared camera in laparoscopic gastric cancer surgery. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques and Videoscopies*, 29(4), 476–483. doi: 10.1089/lap.2018.0263.

29. Kim, M., Son, S., Cui, L., Shin, H., Hur, H., & Han, S. (2017). Real-time vessel navigation using indocyanine green fluorescence during robotic or laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*, 17(2), 145–153. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e17.

30. Lee, J. H., Son, T., Chung, Y. E., Cho, M., Kim, Y. M., Kwon, I. G., ... Hyung, W. J. (2021). Real-time identification of aberrant left hepatic arterial territories using near-infrared fluorescence with indocyanine green during gastrectomy for gastric cancer. *Surgical Endoscopy*, 35(5), 2389–2397. doi: 10.1007/s00464-020-08265-1.

Usage of indocyanine green in routine practice in surgical oncology

O. Khoptiana, O. Dobrzhanskyi

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. Indocyanine green (ICG) is known for its ability to stain tissues in fluorescent manner and has become the subject of increasing interest in the field of surgical oncology. It is used to improve the detection rate of the particular anatomical structures and the precise localization of tumors. ICG represents a promising

strategy that allows surgeons to delineate and precisely remove malignant tumors reducing the risk of healthy tissues damage and improve oncological outcomes. **The aim** of this study is literature review and analysis of the indications and limitations of the use of ICG in the treatment of oncogynecological pathology as well as malignant neoplasms of the stomach and esophagus. The review assesses data on the potential impact of ICG on improving results of diagnostic manipulations and surgical interventions in malignant diseases. Based on the literature review it was established that the use of ICG in surgical oncology improves visualization of anatomical structures during surgical interventions. Its use is safe for patients, although it may be accompanied by some side effects. **Conclusions.** The injection of ICG prior to surgical interventions helps to improve oncological outcomes and does not affect postoperative complications and mortality rate. However, additional prospective studies are needed to determine optimal usage regimens and to maximize patient benefit and safety.

Key words: indocyanine green; endometrial cancer; cervical cancer; sentinel lymph node; gastric cancer; esophageal cancer.

Адреса для листування:

Хоптяна Ольга Іванівна

03022, Київ, вул. Юлії Здановської, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: hoptiana.olha@ukr.net

Correspondence:

Olga Khoptiana

Nonprofit Organization National Cancer Institute

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

E-mail: hoptiana.olha@ukr.net

Т.О. Рудюк¹, І.Б. Титоренко¹, О.М. Алексик¹, А.В. Калмикова², І.А. Крячок¹

Минуле та сьогодення в діагностиці та лікуванні Т-клітинних лімфом: короткий огляд медичної літератури та клінічний випадок

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²Медична лабораторія CSD LAB, Київ, Україна

Одержано 30.10.2023

Прийнято до друку 10.11.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31280

Периферичні Т-клітинні лімфоми (ПТКЛ) — це група неходжкінських лімфом (НХЛ), які, як правило, мають поганий прогноз. Клінічні прояви захворювання можуть бути дуже варіабельними і часто можуть імітувати інфекційний або аутоімунний процес. У роботі представлений клінічний випадок Т-клітинної лімфоми неспецифікованого типу (NOS) у жінки віком 57 років.

Ключові слова: Т-клітинна лімфома шкіри; діагностика; лікування.

ВСТУП

На сьогодні більшість первинних шкірних Т-клітинних лімфом (ПШТКЛ) представлені грибоподібним мікромом та CD30+ лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ), проте виділено окрему групу ПТКЛ. У 2016 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розроблено класифікацію, яка включає 12 підтипів ПТКЛ, які розрізняються за клінічними, гістологічними та фенотипічними ознаками [1].

Найрідкісніші підтипи, що становлять від <1 до 2%, включають індолентні лімфоми, такі як первинна Т-клітинна шкірна лімфома малих середніх лімфоцитів, первинна шкірна акральна CD8+ Т-клітинна лімфома (акральна CD8+ Т-клітинна лімфома) та підшкірна панікулоподібна Т-клітинна лімфома, а також агресивні варіанти захворювання, такі як первинна шкірна CD8+ агресивна епідермотропна цитотоксична Т-клітинна лімфома та первинна шкірна гамма/дельта Т-клітинна лімфома [2].

Через свою надзвичайну гетерогенність цей вид лімфом був переглянутий у 4-му виданні класифікації ВООЗ [3]. Новоутворення, відмінні від ангіоімунобластної Т-клітинної лімфоми (AITL), але з фолікулярних Т-хелперів, які раніше були включені до розділу «ПТКЛ-неспецифікований варіант», були перенесені в нову групу вузлових ПТКЛ. Вони характеризуються особливою морфологією (клітини малого та середнього розміру з прозорою цитоплазмою), експресією щонайменше 2, але переважно 3 ТФХ-асоційованих маркерів (серед яких BCL6, CD10, PD1/CD279, ICOS/CD278, SAP, CXCL13 та CCR5), профілем експресії генів та мутаційним різновидом [4–5].

На сьогодні реєстри Т-клітинного проекту (ТКП) та COMPLETE-реєстр проводять проспективне дослідження, в яке залучають пацієнтів з ПТКЛ. Вони містять інформацію про характеристики пацієнтів, клініко-патологічні особливості, лікування та прогноз [6]. Дійсно, дані цих реєстрів підтверджують, що ПТКЛ-неспецифікований варіант є найпоширенішим підтипом ПТКЛ у Північній Америці та Європі, частота якого коливається від 22 до 36% [7]. В Азії найбільшу поширеність має Т-клітинна лімфома/лейкемія дорослих — близько 25%, а ПТКЛ-неспецифікований варіант посідає 2-ге місце — 22%. Щодо расової приналежності, то в даних популяційного онкологічного реєстру США з нагляду, епідеміології та кінцевих результатів (Surveillance, Epidemiology and Results — SEER) зафіксовано вищий рівень захворюваності

на ПТКЛ-неспецифікований варіант у осіб негроїдної раси порівняно з іспаномовними та неіспаномовними особами європеїдної раси, жителями островів Азії/Тихого океану, американськими індіанцями та корінними жителями Аляски [8]. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить близько 60 років, а співвідношення чоловіків і жінок становить приблизно 1,9:1. ПТКЛ-неспецифікований варіант у дітей зустрічається рідко. Фактори ризику включають целиакію, псоріаз в анамнезі, куріння сигарет протягом 40 і більше років порівняно з некурцями, а також сімейний анамнез гематологічних злоякісних новоутворень [9]. У невеликому відсотку випадків неопластичні клітини є носіями інфекції вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ), хоча ВЕБ-позитивність частіше виявляють у В-клітинах.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України цей тип НХЛ не виділяється окремо, загальна кількість Т-НХЛ в Україні становить 127 осіб за 2020 р.

ПТКЛ-неспецифікований варіант (NOS) частіше вражає лімфатичні вузли, хоча може поширюватися й на будь-яку анатомічну ділянку. Стадію III–IV виявляють у 85% випадків [10]. Лейкемічне поширення, як і еритродермію, діагностують рідко. Пухлина може, у першу чергу, локалізуватися на шкірі, шлунково-кишковому тракті (ШКТ), легенях і центральній нервовій системі. У більшості хворих виявляють В-симптоми та наявність ≥ 3 факторів негативного прогнозу згідно з Міжнародним прогностичним індексом (international prognostic index — IPI). Еозинофілію, свербіж або гемофагоцитоз відмічають рідко. Анемію (Кумбс-негативну) виявляють близько у 35% випадків, тоді як гіпергаммаглобулінемію (≥ 16 г/дл) — менш ніж у 25% пацієнтів [11].

Останніми роками запропоновано кілька клінічних прогностичних індексів. IPI — інструмент, який застосовується до всіх НХЛ, але не існує спеціально розробленої прогностичної моделі для ПТКЛ-неспецифікованого варіанта [12]. А. Gallamini та співавтори розробили прогностичний індекс (PI) для ПТКЛ-неспецифікованого варіанта (NOS), який включає 4 показники, такі як вік (<60 років), Шкалу функціонального стану згідно з Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) вище верхньої межі норми та ураження кісткового мозку [13]. Згідно з результатами італійського кооперативного дослідження результат ПТКЛ-неспецифікованого варіанта суттєво відрізнявся залежно від наявності 1, 2, 3 і більше факторів прогнозу. У подальшому в цьому дослідженні була спроба заміни критерію ураження кісткового мозку на рівень експресії

Ki-67 $\geq 80\%$, що призвело до більш ефективної прогностичної моделі (модифікований ПІ) [14].

На основі даних, зібраних у межах Міжнародної мережі Т-клітинних проєктів, запропонована додаткова шкала (International peripheral T-cell lymphoma Project score – IPTCLP), яка враховує рівень сироваткового альбуміну, ECOG, стадію захворювання та абсолютну кількість нейтрофілів [15].

Нарешті, Міжнародний проєкт з вивчення ПТКЛ розробив ПІ, що включав наявність В-симптомів, об'єм пухлинної маси ≥ 10 см, підвищений рівень С-реактивного білка в плазмі крові, велику кількість трансформованих пухлинних клітин і кількість тромбоцитів $< 150 \times 10^9/\text{л}$, який негативно впливав як на загальну виживаність (ЗВ), так і на виживаність без прогресування (ВБП) при однофакторному аналізі, хоча тільки об'єм пухлинної маси залишався прогностично значущим як для ЗВ, так і для ВБП, а тромбоцитопенія для ВБП — при багатоваріантному аналізі. У цьому дослідженні ПІ та ІРІ залишалися прогностично значущими як для ЗВ, так і для ВБП [10].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка А., 57 років, звернулася зі скаргами на червоні плями на шкірі обличчя, шиї, верхніх та нижніх кінцівок, тулуба, що турбували її протягом місяця. Вона заперечувала втрату ваги, однак відмічала постійно підвищену температуру тіла до 39°C протягом 1 міс. Стаж куріння — 20 років (рис. 1).

На момент госпіталізації виявлено еритематозні утворення на н/3 шиї та обличчі (рис. 2).

Проведено ексцизійну біопсію одного із новоутворень шкіри, за результатами якої встановлено, що отриманий фенотип характерний для Т-клітинної лімфоми, більше даних — щодо грибовидного мікозу, II стадія.

Згодом зроблено також імунофенотипування клітин кісткового мозку: Т-клітини гетерогенні, наявні всі субпопуляції, коефіцієнт CD4/CD8 = 1,25. Рівень пан-Т-клітинного антигену CD7 — 85,6%. Дані щодо синдрому Сезарі в отриманому біоматеріалі відсутні.

Початкові лабораторні показники плазми крові та кісткового мозку були в межах норми. У цитоморфологічному дослідженні кісткового мозку зафіксовано, що препарати кісткового мозку помірноклітинні, еритроїдний паросток звужений (18,4%), нормобластичного типу кровотворення, гранулоцитарний паросток збережений — 67,2%, без затримки дозрівання, мегакаріоцитарний паросток кількісно збережений (3–5 мегакаріоцитарний у препаратах). Клітин Сезарі в наведених лікарських засобах не виявлено.

На комп'ютерній томографії (КТ) шиї, органів грудної порожнини (ОГП), органів черевної порожнини (ОЧП) та заочеревинного простору, органів малого таза (ОМТ) виявлені збільшені шийні, підчелюпні, аксиллярні, тазові, пахові групи лімфатичних вузлів до 2 см.

Результати інфекційного обстеження: не виявлено антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), HBsAg та anti-HCV.

Враховуючи симптоматичний перебіг захворювання, було ухвалено рішення про проведення 1-ї лінії терапії: пацієнтка отримала інтерферон 3 млн Од підшкірно (п/ш) 3 р/тиж (9 млн Од), з поступовим підвищенням дози інтерферону до 5 млн Од п/ш протягом 3 тиж (15 днів), сумарно 75 млн Од. Однак позитивної клінічної динаміки не було досягнуто (рис. 3).

Зважаючи на відсутність відповіді на лікування, консилиумно ухвалили рішення про проведення 2-ї лінії терапії: інтерферон 5 млн щоденно впродовж 31 дня п/ш поєднано з метотрексатом 20 мг 1 р/тиж внутрішньо та 4 мг метипредом. Клінічно відмічено негативну динаміку на терапію (рис. 4).

Враховуючи первинно-рефрактерний перебіг захворювання та збільшення вираженості симптомів пацієнтці було призначено 3 курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою СНОР:



Рис. 1. Пацієнтка А. Червоні плями на шкірі тулуба, верхніх та нижніх кінцівок під час первинного звернення до ДНП «Національний інститут раку» («НІР»)



Рис. 2. Еритематозні утворення на н/3 шиї та обличчі до лікування

циклофосамід $750 \text{ мг}/\text{м}^2$, вінкрисдин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$, доксорубіцин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ та преднізолон $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Згідно з результатами КТ-контролю шиї, ОГП, ОЧП та заочеревинного простору, ОМТ з внутрішньовенним контрастуванням на етапі лікування на шиї та в ділянці підборіддя наявні поодинокі, розміром до 5 мм лімфатичні вузли; у над-, підключичних ділянках лімфатичні вузли не збільшені, в аксиллярних ділянках з обох сторін відмічені поодинокі лімфатичні вузли розміром до 8 мм. Заочеревинні лімфатичні вузли не збільшені, виявлено поодинокі, уздовж здухвинних судин лімфатичні вузли розміром до 6 мм та брижові лімфатичні вузли розміром до 5 мм. У здухвинній ділянці праворуч зафіксовано декілька лімфатичних вузлів розміром до 12 мм, ліворуч — поодинокі розміром 7 мм. У пахових ділянках виявлено поодинокі лімфатичні вузли розміром до 12×10 мм праворуч та до 8 мм ліворуч. За даними КТ відмічено позитивну динаміку.

Однак ефект від ПХТ був короткотривалим, у зв'язку із чим розпочато 4-ту лінію терапії гемцитабіном 1200 мг/м² в 1-й, 8-й та 15-й дні в монорежимі.

Враховуючи агресивний перебіг захворювання та короткотривалий ефект від терапії гістологічні препарати були переглянуті в незалежній патогістологічній лабораторії (рис. 5).

За результатами дослідження виявлено наступні зміни: епідерміс з ознаками гіперкератозу, помірного нерівномірного акантозу. У підлеглий дермі зафіксовано щільний периваскулярний та помірний дифузний інфільтрат, що складався з атипичних лімфоцитів малого розміру з вираженими ознаками епідермотропізму. Клітини, що знаходилися в епідермісі, мали збільшені гіперхромні ядра неправильної форми та світле «гало» навколо. Поміж клітин інфільтрату в дермі виявлено домішки сегментоядерних лейкоцитів. Для встановлення імунотипу клітини пухлини було виконано імуногістохімічне дослідження, за результатами якого клітини пухлини були позитивні на CD3, CD7, гранзим В, перфорин, у частині клітин відмічено експресію TIA-1, близько 15% епідермотропних лімфоцитів були позитивними на CD30; клітини пухлини були негативні на CD4, CD8, TCR α , TCR β , TCR δ та CD56.

Отже, така морфологічна картина та імунотип клітин пухлини дозволили класифікувати лімфому як агресивну епідермотропну ПТКЛ, найбільш імовірно, неспецифіковану в інший спосіб.

Наступним варіантом вибору терапії було призначення 2 курсів хіміотерапії за схемою: бендамустин 120 мг/м² в монорежимі 1–2 дні. Проведено КТ-контроль ший, ОГП, ОЧП та заочеревинного простору, ОМТ з внутрішньовенним контрастуванням: прогресування процесу зі збільшенням лімфатичних вузлів ший, надключичних праворуч, аксиллярних, заочеревинних, здухвинних та пахових лімфатичних вузлів, з ураженням підшкірно-жирової клітковини. Виявлено ознаки лімфостазу в грудних залозах.

У зв'язку з негативною клінічною картиною та первинно-рефрактерною формою захворювання пацієнтці було рекомендовано проведення спеціальної терапії, а саме застосування брентуксимабу ведотину 1,8 мг/кг маси тіла 16 циклів у монорежимі.

ОБГОВОРЕННЯ

ПТКЛ — це рідкісний вид НХЛ, який становить лише 6–10% від загальної кількості таких випадків по всьому світу. Серед різних видів Т-клітинних лімфом ПТКЛ-неспецифікований варіант (NOS) становить понад чверть усіх випадків захворювань на ПТКЛ.

Хоча ПТКЛ може бути класифікована за різними критеріями, такими як лейкомічна/дисемінована, вузлова, позавузлова або шкірна форма, іноді, через різноманітність клінічних проявів, її можуть класифікувати як «невизначений тип» (NOS).



Рис. 3. Пацієнтка А. після отримання 1-ї лінії терапії



Рис. 4. Пацієнтка А., стан після 2 ліній терапії; негативна динаміка

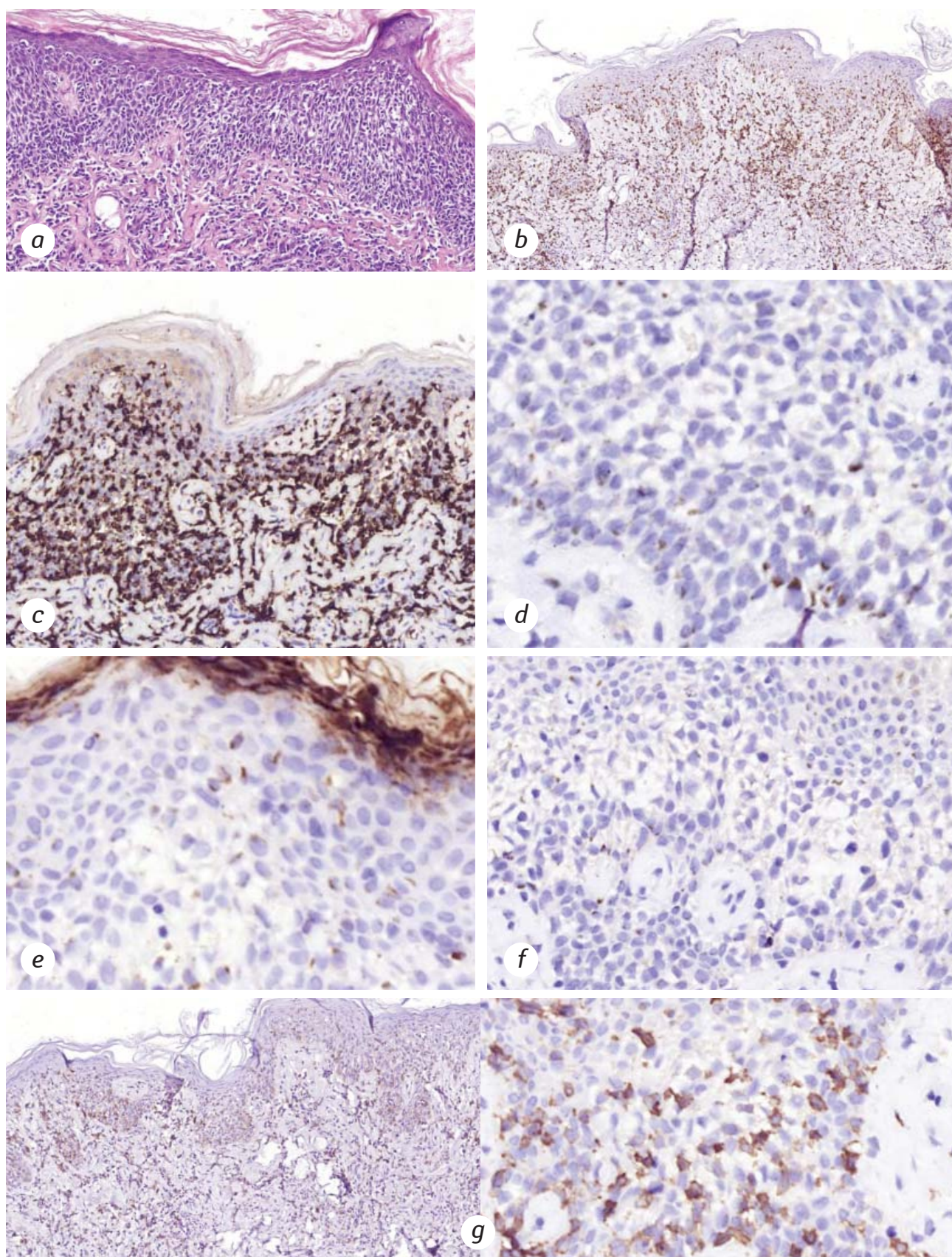


Рис. 5. Гістологічний препарат: *a* — забарвлення гематоксином та еозином, *b* — CD3, *c* — CD7, *d* — гранзим В, *e* — перфорин, *f* — TIA-1, *g* — CD30

Ця форма лімфоми має складний перебіг та прогноз через свій характерний агресивний розвиток та обмежені варіанти лікування. Вона виникає зі зрілих Т-лімфоцитів, які часто називаються «пост-тимічними» або «периферичними».

На сьогодні ПТКЛ-неспецифікований варіант лімфом має несприятливий прогноз, а лікування є викликом для гематологів. Насправді цей підтип лімфоми проявляє низьку чутливість до схем терапії на основі антрациклінів, які успішно

застосовуються для лікування В-клітинних новоутворень (наприклад СНОР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкрисдин і преднізон)). Лише 40% пацієнтів залишаються живими через 36 міс при застосуванні стандартної терапії [13]. У разі рецидиву прогноз ще гірший, ЗВ становить близько 20% протягом 3 років [15].

Основне обмеження сучасних знань щодо терапії ПТКЛ-неспецифікованого варіанта пов'язане з тим, що стратегії лікування розроблені на основі даних декількох досліджень, які охоплювали пацієнтів зі змішаними підгрупами ПТКЛ [16–18].

Найбільш поширеним на сьогодні є підхід, запропонований F. d'Amore та співавторами у 2012 р. [19], який полягає в застосуванні індукційної схеми СНОЕР (циклофосамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізон та етопозид) з подальшим проведенням аутологічної трансплантації стовбурових клітин (ауто-ТГСК), як консолідації 1-ї лінії терапії.

У сучасних рекомендаціях з лікування ПТКЛ-неспецифікованої лімфоми показане додавання етопозиду до стандартної СНОР (схема СНОЕР) в якості 1-ї лінії терапії у пацієнтів молодого віку (<60 років) [20]. Ця рекомендація ґрунтується на даних ретроспективного дослідження 289 пацієнтів з ПТКЛ-неспецифікованим варіантом, які отримували 6–8 циклів стандартної СНОР або СНОЕР, яке встановило перевагу безрецидивної виживаності (БРВ) при застосуванні схеми СНОЕР у пацієнтів віком до 60 років з нормальним рівнем ЛДГ. Слід зазначити, що в цьому дослідженні переважна більшість пацієнтів мали анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ) (n=191), і лише 24% (n=70) з усієї когорти — ПТКЛ-неспецифіковану [21].

F. Ellin та співавтори довели в ретроспективному дослідженні аналогічну перевагу ВВП у пацієнтів молодого віку (<60 років), які отримували терапію за схемою СНОЕР, з них 34% пацієнтів мали діагноз ПТКЛ-неспецифікованого варіанта [22].

На жаль, дані ретроспективних досліджень часто важко інтерпретувати, а ПТКЛ особливо схильна до похибок інтерпретації, враховуючи гетерогенність підтипів ПТКЛ, які вивчають у клінічних дослідженнях, що часто ускладнює узагальнення результатів, обмежуючи їх застосування у клінічній онкогематологічній практиці.

У будь-якому разі додавання етопозиду до схеми СНОР кардинально не змінило несприятливого результату лікування ПТКЛ-неспецифікованого варіанта, тому виникає необхідність використання альтернативних підходів та схем лікування.

F. d'Amore та співавтори проаналізували гетерогенну когорту з різними гістологічними підтипами ПТКЛ, яким проведено аутологічну та аlogenну трансплантацію стовбурових клітин (ауто-, ало-ТСК), і встановили, що вони були живі ще протягом 5 років [19].

Не дивлячись на широке використання цих методів лікування, роль консолідації 1-ї лінії ауто-ТГСК все ж залишається дискусійною. S.I. Park та співавтори виявили, що ауто-ТГСК при 1-й повній ремісії (ПР) може бути використана для пацієнтів з ПТКЛ високої групи ризику, однак вона не дає значної переваги у БРВ та ЗВ за умови обмеженого аналізу конкретного підвиду ПТКЛ-неспецифікованого варіанта [23]. Роль консолідації ало-ТСК 1-ї лінії оцінено в ретроспективних і проспективних дослідженнях. Так, N. Schmitz та співавтори в рандомізованому дослідженні 3-ї фази вивчали роль консолідації ало-ТСК при 1-й ПР у пацієнтів з ПТКЛ [24]. У цьому дослідженні не зафіксовано значної переваги в ЗВ ало-ТСК через вищу летальність порівняно з ауто-ТГСК. Однак була більш виражена реакція «трансплантат проти лімфоми» (graft-versus-lymphoma — GvL) і відповідно більш низька частота розвитку рецидивів.

Загалом, ало-ТСК є цінним терапевтичним методом для пацієнтів з рецидивом/рефрактерним захворюванням.

Визначення найбільш оптимальних термінів, режиму кондиціонування та типу донора продовжує залишатися об'єктом досліджень [25].

Однак загальним висновком більшості досліджень, які оцінюють ефективність стратегій лікування 1-ї лінії, є те, що значна частина пацієнтів не досягає ПВ при застосуванні схем, заснованих на СНОР-схемах, а рефрактерність до лікування 1-ї лінії є основним несприятливим прогностичним фактором для виживаності.

В останні кілька років нові таргетні препарати, як правило, виявили нижчі результати лікування порівняно з В-клітинними лімфомами, що, імовірно, пов'язано з відсутністю ефективних та систематичних досліджень щодо виявлення клітин-мішеней.

Інгібітори гістондеацетилази (HDACi) помітно ефективніші принаймні у 20–25% пацієнтів з ПТКЛ (NOS), що узгоджується з результатами доклінічних досліджень, в яких зафіксовано геномні зміни під час використання епігенетичних модуляторів в аналогічній частці випадків. Навпаки, HDACi зумовлюють вищу ефективність при НХЛ, де геномні зміни епігенетичних модуляторів відіграють основну патогенетичну роль. Крім того, ефективність HDACi, мабуть, не змінюється залежно від попередньої терапії, що дає змогу припустити деяку схильну вразливість, яка не має однакових механізмів перехресної резистентності з традиційною хімотерапією [26].

Такі спостереження дають змогу припустити, що HDACi можуть синергувати з цілою низкою препаратів, активних щодо ПТКЛ (NOS), і тому можуть відігравати значущу роль у комбінованій терапії.

P.V. Johnston та співавтори проводили дослідження, де вивчали комбінації HDACi з традиційною хімотерапією, які надали багатообіцяючі результати, але згідно з даними E. Vachy та співавторів доцільність додавання HDACi до традиційної хімотерапії СНОР беруть під сумнів [27, 28].

Моноклональне анти-CD30 антитіло SGN-30, кон'юговане з монометил-аурістатином E брентуксимаб-ведотин (БВ), представляє собою ще один цікавий інструмент для лікування CD30+ ПТКЛ. У дослідженні ECHELON-2 додавання БВ до схеми СНР (СНОР без вінкристину) встановлено значну перевагу БРВ та ЗВ в 1-й лінії терапії. Однак оскільки у 75% залучених у дослідження пацієнтів діагностовано АВКЛ (яка характеризується наявністю CD30+), а дослідження не мало достатньої потужності для встановлення переваг за терміном лікування для окремих підтипів ПТКЛ, ці результати можна вважати такими, що змінюють практику тільки для АВКЛ [29]. Відповідно до різної та непостійної експресії молекули CD30 у клітинах ПТКЛ-неспецифікованого варіанта, відомості дослідження ECHELON-2 не можуть бути екстрапольовані та узагальнені на всі підтипи ПТКЛ без ризику виникнення значних похибок в інтерпретації. У зв'язку із цим, Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) схвалило застосування БВ у комбінації з СНР тільки для лікування первинних хворих на АВКЛ.

S.M. Horwitz та співавтори відмічають можливу роль у лікуванні інгібіторів PI3K у дослідженні GATA-3 (GATA binding protein 3) ПТКЛ-неспецифікованого варіанта, що має бути доведено в майбутніх клінічних дослідженнях [30].

На сьогодні існують інші потенційні терапевтичні мішені, такі як BCL2, CD38, CD52 та PDGFRα/β [31]. Експресія PDGFRα/β може бути підставою для застосування інгібіторів тирозинкіназ [26, 27], інші молекули — мішені для специфічних інгібіторів малих молекул і моноклональних антитіл (наприклад венетоклакс, даратумумаб і Campath-1) [32].

При використанні антитіл проти CD52 Campath-1 виявлено суперечливі результати внаслідок високої частоти розвитку інфекцій через глибоку імунну супресію, спричинену таргетним впливом на CD52, що обмежує його ефективність.

У дослідженні Camrpath-1 у комбінації з хіміотерапією СНОР не змогли зафіксувати перевагу експериментальної групи в БПВ та ЗВ, незважаючи на вищі показники відповідної [33, 34].

L. Falchi та співавтори встановили в дослідженні 2-ї фази високу ефективність комбінації ромідепсину з 5-азациитидином, а застосування інгібітора РІЗК дувелісіб забезпечило високу частоту відповідей як при прийомі одного препарату, так і в комбінації [35, 36].

Наразі вивчають нові імунотерапевтичні підходи до лікування ПТКЛ.

Що стосується інгібіторів імунних контрольних точок, то дані 1-ї фази виявили багатообіцяючу ефективність у невеликій когорті хворих на ПТКЛ, що послужило підставою для проведення подальшого клінічного дослідження [37].

N.N. Vennapati та співавтори висловили побоювання з приводу недостатньої ефективності та розвитку можливих негативних ефектів анти-PD-1-терапії у пацієнтів з ПТКЛ, таких як гіперпрогресія, однак відносна кількість пацієнтів з ПТКЛ (NOS), залучених до цих досліджень, була надто маленькою, щоб зробити якісь певні висновки для цього конкретного підтипу ПТКЛ [38, 39].

У дослідженні ефективності та безпеки антитіл проти PD1 гептанолімабу у хворих на ПТКЛ Y. Shi та співавтори виявили, що загальна частота відповідей (ЗЧВ) для підгрупи ПТКЛ (NOS) становила 17,9% [40]. Однак у цьому дослідженні найбільшу ЗЧВ відмічено в підгрупі NK/T-клітинних лімфом [41].

На сьогодні роль інших видів імунотерапії, таких як біспецифічні антитіла та CART-клітинна терапія, наразі не може бути вирішена через недостатню кількість клінічних досліджень щодо ПТКЛ (NOS).

З 2000 р. знання про патобіологію та патофізіологію ПТКЛ (NOS) поступово розширюються завдяки застосуванню цілої низки фенотипічних і молекулярних методів. Вони дали змогу відокремити підтипи, які мають прогностичне, а також потенційне терапевтичне значення, що сприяло розробці нових схем лікування. Однак відомості про ефективність цих нових схем усе ще відсутні, зокрема через рідкісність ПТКЛ (NOS).

У майбутньому в межах спеціальних спільних досліджень необхідно вивчити цінність нових стратегій терапії залежно від підтипів ПТКЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., ... Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, *127*, 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Willemsen, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., ... Meijer, C. J. (2005). WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, *105*, 3768–3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., & Thiele, J. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Laurent, C., Fazilleau, N., & Brousset, P. (2010). A novel subset of T-helper cells: Follicular T-helper cells and their markers. *Haematologica*, *95*, 356–358. doi: 10.3324/haematol.2009.019133.
- Pileri, S. A. (2015). Follicular helper T-cell-related lymphomas. *Blood*, *126*, 1733–1734. doi: 10.1182/blood-2015-08-665075.
- Vose, J., Armitage, J., & Weisenburger, D. (2008). International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, *26*, 4124–4130. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- Bellei, M., Nabhan, C., Pesce, E. A., Conte, L., Vose, J. M., Foss, F., & Federico, M. (2015). The Value and Relevance of the T Cell Lymphoma Registries and International Collaborations: The Case of COMPLETE and the T-Cell Project. *Current Hematologic Malignancy Reports*, *10*, 448–455. doi: 10.1007/s11899-015-0291-0.
- Adams, S. V., Newcomb, P. A., & Shustov, A. R. (2016). Racial patterns of peripheral T-cell lymphoma incidence and survival in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, *34*, 963–971. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5540.
- Wang, S. S., Flowers, C. R., Kadin, M. E., Chang, E. T., Hughes, A. M., Ansell, S. M., ... Weisenburger, D. D. (2014). Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: The InterLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, *48*, 66–75. doi: 10.1093/jncimonographs/igu012.
- Weisenburger, D. D., Savage, K. J., Harris, N. L., Gascoyne, R. D., Jaffe, E. S., MacLennan, K. A., ... Vose, J. M. (2011). T-cell Lymphoma Project. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A report of 340 cases from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*, *117*, 3402–3408. doi: 10.1182/blood-2010-09-310342.

- Pileri, A., Pellegrini, C., Agostinelli, C., Grandi, V., Patrizi, A., Zinzani, P. L., & Pimpinelli, N. (2017). Erythroderma and non-Hodgkin T-cell lymphoma: What else, apart from Mycosis Fungoides and Sézary syndrome? *European Journal of Dermatology*, *27*, 49–53. doi: 10.1684/ejd.2016.2915.
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, *329*, 987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- Gallamini, A., Stelitano, C., Calvi, R., Bellei, M., Mattei, D., Vitolo, U., ... Federico, M. (2004). Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*, *103*, 2474–2479. doi: 10.1182/blood-2003-09-3080.
- Went, P., Agostinelli, C., Gallamini, A., Piccaluga, P. P., Ascani, S., Sabatini, E., ... Pileri, S. A. (2006). Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score. *Journal of Clinical Oncology*, *24*, 2472–2479. doi: 10.1200/JCO.2005.03.6327.
- Federico, M., Bellei, M., Marcheselli, L., Schwartz, M., Manni, M., Tarantino, V., ... Advani, R. H. (2018). Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *British Journal of Haematology*, *181*, 760–769. doi: 10.1111/bjh.15258.
- Bellei, M., & Federico, M. (2019). The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: A report from the prospective International T-Cell Project. *Haematologica*, *104*, e178. doi: 10.3324/haematol.2017.186577.
- Corradini, P., Vitolo, U., Rambaldi, A., Miceli, R., Patriarca, F., Gallamini, A., ... Doderio, A. (2014). Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia*, *28*, 1885–1891. doi: 10.1038/leu.2014.79.
- Corradini, P., Tarella, C., Zallio, F., Doderio, A., Zanni, M., Valagussa, P., ... Cortelazzo, S. (2006). Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, *20*, 1533–1538. doi: 10.1038/sj.leu.2404306.
- D'Amore, F., Relander, T., Lauritzsen, G. F., Jantunen, E., Hagberg, H., Anderson, H., ... Toldbod, H. E. (2012). Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *Journal of Clinical Oncology*, *30*, 3093–3099. doi: 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- D'Amore, F., Gaulard, P., Trümper, L., Corradini, P., Kim, W. S., Specht, L., ... Ladetto, M. (2015). ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *26* (Suppl. 5), v108–v115. doi: 10.1093/annonc/mdv201.
- Schmitz, N., Trümper, L., Ziepert, M., Nickelsen, M., Ho, A. D., Metzner, B., ... Pfreundschuh, M. (2010). Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, *116*, 3418–3425. doi: 10.1182/blood-2010-02-270785.
- Ellin, F., Landström, J., Jerkeman, M., & Relander, T. (2014). Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: A study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*, *124*, 1570–1577. doi: 10.1182/blood-2014-04-573089.
- Park, S. I., Horwitz, S. M., Foss, F. M., Pinter-Brown, L. C., Carson, K. R., Rosen, S. T., ... Shustov, A. R. (2019). COMPLETE Investigators. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer*, *125*, 1507–1517. doi: 10.1002/cncr.31861.
- Schmitz, N., Truemper, L., Bouabdallah, K., Ziepert, M., Leclerc, M., Cartron, G., ... Tournilhac, O. (2021). A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood*, *137*, 2646–2656. doi: 10.1182/blood.2020008825.
- Corradini, P., Doderio, A., Zallio, F., Caracciolo, D., Casini, M., Bregni, M., ... Tarella, C. (2004). Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *Journal of Clinical Oncology*, *22*, 2172–2176. doi: 10.1200/JCO.2004.12.050.
- O'Connor, O. A., Horwitz, S., Masszi, T., Van Hoof, A., Brown, P., Doorduyn, J., ... Shustov, A. (2015). Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-1) Study. *Journal of Clinical Oncology*, *33*, 2492–2499. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2782.
- Johnston, P. B., Cashen, A. F., Nikolinos, P. G., Beaven, A. W., Barta, S. K., Bhat, G., ... Foss, F. M. (2021). Belinostat in combination with standard cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone as first-line treatment for patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*, *10*, 15. doi: 10.1186/s40164-021-00203-8.
- Bachy, E., Camus, V., Thieblemont, C., Casasnovas, R. O., Ysebaert, L., Damaj, G. L., ... Delarue, R. (2020). Final Analysis of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA): Romidepsin Plus CHOP in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood*, *136* (Suppl. 1), 32–33. doi: 10.3390/cancers13184535.
- Horwitz, S., O'Connor, O. A., Pro, B., Illidge, T., Fanale, M., Advani, R., ... Trümper, L. (2019). ECHOLON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, *393*, 229–240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
- Horwitz, S. M., Koch, R., Porcu, P., Oki, Y., Moskowitz, A., Perez, M., ... Weinstock, D. M. (2018). Activity of the PI3K- δ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood*, *131*, 888–898. doi: 10.1182/blood-2017-08-802470.
- Lindauer, M., & Hochhaus, A. (2014). Dasatinib. *Recent Results in Cancer Research*, *201*, 27–65. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_2.
- Piccaluga, P. P., Rossi, M., Agostinelli, C., Ricci, F., Gazzola, A., Righi, S., ... Pileri, S. A. (2014). Platelet-derived growth factor alpha mediates the proliferation of peripheral T-cell lymphoma cells via an autocrine regulatory pathway. *Leukemia*, *28*, 1687–1697. doi: 10.1038/leu.2014.50.
- Gallamini, A., Zaja, F., Patti, C., Billio, A., Specchia, M. R., Tucci, A., ... Tarella, C. (2007). Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: Results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*, *110*, 2316–2323. doi: 10.1182/blood-2007-02-074641.
- Wulf, G. G., Altmann, B., Ziepert, M., D'Amore, F., Held, G., Greil, R., ... Trümper, L. (2021). ACT-2 study investigators. Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP

in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: The DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia*, 35, 143–155. doi: 10.1038/s41375-020-0838-5.

35. Falchi, L., Ma, H., Klein, S., Lue, J. K., Montanari, F., Marchi, E., ... O'Connor, O. A. (2021). Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: A multicenter phase 2 study. *Blood*, 137, 2161–2170. doi: 10.1182/blood.2020009004.

36. Horwitz, C. M., Moskowitz, A. J., Jacobsen, E. D., Mehta-Shah, N., Khodadoust, M. S., Fisher, D. C., ... Weinstock, D. M. (2018). The Combination of Duvelisib, a PI3K- δ , γ Inhibitor, and Romidepsin Is Highly Active in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma with Low Rates of Transaminitis: Results of Parallel Multicenter, Phase 1 Combination Studies with Expansion Cohorts. *Blood*, 132 (Suppl. 1), 683. doi: 10.1182/blood-2018-99-115241.

37. Lesokhin, A. M., Ansell, S. M., Armand, P., Scott, E. C., Halwani, A., Gutierrez, M., ... Timmerman, J. (2016). Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 2698–2704. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9789.

38. Bennani, N. N., Pederson, L. D., Atherton, P., Micallef, I., Colgan, J. P., Thanarajasingam, G., ... Ansell, S. M. (2019). A Phase II Study of Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood*, 134 (Suppl. 1), 467. doi: 10.1136/jitc-2022-004984.

39. Barta, S. K., Zain, J., MacFarlane, A. W., Smith, S. M., Ruan, J., Fung, H. C., ... Oki, Y. (2019). Phase II Study of the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mature T-cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 19, 356–364.e3. doi: 10.12998/wjcc.v11.i7.1458.

40. Shi, Y., Wu, J., Wang, Z., Zhang, L., Wang, Z., Zhang, M., ... Wang, Q. (2021). Efficacy and safety of geptanolimab (GB226) for relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: An open-label phase 2 study (Gxplere-002). *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 12. doi: 10.1186/s13045-021-01033-1.

41. Kwong, Y. L., Chan, T. S. Y., Tan, D., Kim, S. J., Poon, L. M., Mow, B., ... Tse, E. (2017). PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*, 129, 2437–2442. doi: 10.1182/blood-2016-12-756841.

Past and present in the diagnosis and treatment of T-cell lymphoma: a brief literature review and clinical case report

T.O. Rudiuk¹, I.B. Tytorenko¹, O.M. Aleksyuk¹, V.V. Kalmykova², I.A. Kryachok¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²CSD Medical Laboratory, Kyiv, Ukraine

Summary. Peripheral T-cell lymphomas are a group of non-Hodgkin's lymphomas that generally have a poor prognosis. Clinical manifestations of the disease can be highly variable and can often mimic infectious or autoimmune processes. The paper presents a clinical case of T-cell lymphoma of nonspecific type (NOS) in a 57-year-old woman.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma; diagnosis; treatment.

Адреса для листування:

Рудюк Тимур Олегович

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: tymur.rudiuk@gmail.com.

Correspondence:

Tymur Rudiuk

33/43 Yulia Zdanovskaya str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: tymur.rudiuk@gmail.com

Правила для авторів

У журнал «Клінічна онкологія» направляються оригінальні статті, огляди літератури, клінічні випадки, присвячені актуальним питанням клінічної онкології, які не були опубліковані раніше і не перебувають на розгляді до публікації в інших видавничих структурах. Відповідальність за достовірність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. Подаючи текст, автор передає журналу право першої публікації цієї роботи за умови, що стаття приймається для публікації. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються. Усі статті проходять обов'язкове рецензування профільними членами редакційної колегії та сліпе незалежне конфіденційне рецензування. Коментарі, пропонувані зовнішніми рецензентами, повертаються автору(-ам) для розгляду. Автори повинні зосередитися на точності, стислості і ясності у викладенні матеріалу та уникати тривалих вступів, повторення даних з таблиць і рисунків у тексті, дискусій, що виходять за рамки обговорюваної проблеми. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст статей. Відмова від публікації може не супроводжуватися роз'ясненням її причини та не може вважатися негативним висновком щодо наукової та практичної цінності роботи. Спрямовані до редакції роботи не повертаються. Після публікації всі авторські права належать редакції.

Рукопис може бути написаний українською або англійською мовою і має супроводжуватися 6–8 ключовими словами і резюме. Оригінальні та проблемні роботи повинні бути чітко структуровані та розбиті на секції із заголовками: резюме, вступ, об'єкт і методи дослідження, результати, обговорення, висновки, список використаної літератури.

Електронний рукопис надається з обов'язковою вказівкою використаного текстового редактора. Текст набирають в редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, Arial 14 шрифт, без табуляції та переносів. Розмір листів 210×297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — 1,5, поля — 3×1,5 см. Не слід розбивати статтю на окремі файли. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі.

Усі позначення мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних та лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (СІ), всі терміни повинні бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатур, назви захворювань — з урахуванням Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби — за Державною Фармакопеею (Х, XI). Назви фірм і препаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

Титульна сторінка повинна включати назву роботи, повну назву організації(-ї), де була виконана робота, прізвища та ініціали всіх авторів, повну адресу (номер телефону, факс та e-mail), поштовий індекс, абrevіатури, перелічені в алфавітному порядку, і загальну кількість рисунків і таблиць. Титульна сторінка має бути окремою сторінкою та містити підписи усіх авторів.

У **резюме** необхідно чітко відобразити мету (гіпотезу), об'єкт і методи дослідження, основні результати і висновки, викладені трьома мовами (українською та англійською). Ліміт — 150–200 слів.

Вступ. Коротко висвітлюються: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання зазначеної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття.

Мета статті (гіпотеза). Коротко і чітко формулюються мета або завдання дослідження.

Об'єкт і методи. Коротко, але чітко повинні бути описані дизайн дослідження і аналіз даних таким чином, щоб інші до-

слідники могли відтворити результати роботи. У цьому розділі слід чітко і детально описати, яким чином відбиралися хворі для діагностики і проведення лікування (у тому числі контрольні групи), зокрема критерії відбору й виключення. У кінці розділу виділяється підрозділ «Обробка даних», в якому зазначається, якими методами обробки даних користувався автор. При описі структури дослідження і статистичних методів необхідно вказати, який статистичний пакет та комп'ютерна програма, доступні для пересічного користувача, були використані при статистичній обробці результатів.

Результати. Слід представляти в логічній послідовності в тексті, таблицях і рисунках. У тексті не слід повторювати дані таблиць і рисунків, потрібно говорити тільки про їх порівняння. Підсумовуючи кількісні дані, необхідно наводити не тільки відносні (напр. відсотки), а й їх абсолютні значення, а також вказувати, які статистичні методи були застосовані для їх аналізу.

Обговорення. Містить лише інтерпретацію результатів, а не їх повторення. Слід виділити нові й важливі аспекти результатів проведеного дослідження, проаналізувати можливі механізми чи трактування цих даних, по можливості зіставити їх з даними інших авторів.

Висновки. Формуються результати вирішення проблеми, зазначеної в заголовку, і цілі статті.

Таблиці та рисунки (посилання і примітки до таблиць, підписи до рисунків поміщаються безпосередньо під ними) повинні бути розміщені на окремих сторінках і пронумеровані арабськими цифрами відповідно до порядку їх згадування в тексті. Графіки і діаграми повинні бути представлені в форматі Excel, рисунки — як файли у форматі .tif або .jpg із роздільною здатністю 300 точок на дюйм (розмір рисунка по горизонталі не менше 90 мм), графіки, побудовані в програмі Statistica, — в PDF-форматі.

Список використаної літератури та цитування в тексті складаються відповідно до бібліографічного стилю «APA style» (див. American Psychological Association (2010). Publication manual of the American Psychological Association (6-th ed.). Washington DC: Author.). Посилання виділяються в тексті цифрами в квадратних дужках. Нумерація посилань здійснюється в алфавітному порядку прізвищ авторів. Неопубліковані дані цитуються в тексті статті. Ідентифікатор цифрового об'єкта (DOI) повинен бути вказаний на посиланні, якщо він доступний. В оригінальній статті допускається не більше 30 джерел, в огляді літератури — не більше 60.

Інформація щодо конфлікту інтересів. Автори повинні розкрити потенційні та явні конфлікти інтересів, пов'язані з рукописом. Наявність конфлікту інтересів одного або кількох авторів не є приводом для відмови в публікації статті. Виявлене редакцією приховування авторами потенційних або явних конфліктів інтересів може стати причиною відмови у розгляді та публікації рукопису.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участю людини(-ей), автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участю людини(-ей) (входить до складу установи або державного комітету), і Гельсінкської декларації 1975 р. та її переглянутого варіанта 2000 р. У сумнівних випадках автори мають надати обґрунтування їх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви. При описі експериментів на тваринах автори повинні зазначити дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» і правил установи утримання і використання лабораторних тварин.

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. = Abrop, A. A.
If any DOI	Author, A. A., & Author, B. B. (Year of publishing). Title of the article <i>Name of Journal, number of issue</i> , pages of the article. doi: xxxx
One author	Mellers, B.A. (2000). Choice and the relative pleasure of consequences. <i>Psychological Bulletin, 126</i> (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 orbitofrontal cortex. <i>Cerebral Cortex, 10</i> (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. <i>Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68</i> (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. <i>Electronic Journal of Applied Psychology, 5</i> (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 and the ethics of dual and multiple overlapping relationships in psychotherapy. <i>Monash Bioethics Review, 27</i> (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

КЛІНІЧНА

ОНКОЛОГІЯ



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:



VIBER



TELEGRAM



FACEBOOK



МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

Перший і єдиний PARP-інгібітор, схвалений для пацієнтів з раннім HER2-негативним раком грудної залози із гермінальними мутаціями генів BRCA^{1,2}

Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію¹

На **42%** зниження ризику інвазивного рецидиву або смерті у порівнянні з плацебо
BP=0,58; (99,5% ДІ: 0,41-0,82; P<0,001)³

На **32%** зниження ризику смерті у порівнянні з плацебо
Статистично значуще покращення загальної виживаності
BP=0,68; (98,5% ДІ: 0,47-0,97; P=0,009)⁴

BP – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал. * У пацієнтів із раннім HER2-негативним раком грудної залози з гермінальними мутаціями генів BRCA.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (ЛІНПАРЗА), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 937 від 23.05.2023. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. МОЗ України, Департамент фармацевтичної діяльності, Державний експертний центр МОЗ України, Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/fbp/ddsite.nsf/all/shist?opendocument>. Останнє звернення 02.06.2023 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(25):2394–2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16–18 March 2022.

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 vivo* та ріст пухлин *in vitro* 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 стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією генів 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 досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини. **Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:** підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії 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 генів BRCA1/2 та/або генною нестабільністю. **Рак молочної залози.** Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засоб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (не)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. **Рак передміхурової залози.** Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування лікування нового гормонального препарату. **Противпоказання.** 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, задишка, нейтралення, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль побічних реакцій, 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 мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів 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 спеціалістів, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого колеги, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій 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 фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.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://contactmedical.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 № 937 від 23.05.2023. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2023.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна», 04050, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: +38 044 391 52 82, факс: +38 044 391 52 81.