

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

T. 14 • № 2 (54) • 2024

ЭКСПЕРТНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО

АНОНСИ

Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів

C. 106–112

Дослідження впливу
вільного та ліпосомального
доксорубіцину на
морфофункціональні
характеристики клітин
остеосаркоми Saos-2
при індукційній помірній
гіпертермії

C. 147–151

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при місцево- поширеному раку шийки матки: огляд наукової літератури

C. 169–176

МАЙЛОТАРГ
гемтүзүмб озгогмїцін

Інноваційний підхід до лікування пацієнтів з ГМЛ

Для дорослих *de novo* пацієнтів
з CD-33 позитивним гострим мієлоїдним лейкозом³

Майлотарг
+ хіміотерапія

17,3 mic

Безпідійна виживаність (95% ДІ, 13.4–30.0) при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)* (CP=0.56; 95% ДІ, 0.42–0.76; P=0.0002)⁴

Майлотарг
+ хіміотерапія

28mic.

Безрецидивна виживаність (95% ДІ, 16.3-НО)
при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)
(CP=0.53; 95% ДІ, 0.36-0.76; P=0.0006)⁴

Рекомендовано
NCCN¹ та NICE²
настанки

Хіміотерапія
9,5 міс.

(95% ДІ, 8.1–12.0)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)

Хіміотерапія
11,4 міс.

[95% ДІ, 10.0–14.4)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ

[illegible]

* 743 - 7 днів безпосереднього ведення стандартних доз антибіотиків та триває диспансеризація

Модель (1) имеет вид: $y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6 + a_7x_7 + a_8x_8 + a_9x_9 + a_{10}x_{10} + a_{11}x_{11} + a_{12}x_{12} + a_{13}x_{13} + a_{14}x_{14} + a_{15}x_{15} + a_{16}x_{16} + a_{17}x_{17} + a_{18}x_{18} + a_{19}x_{19} + a_{20}x_{20} + a_{21}x_{21} + a_{22}x_{22} + a_{23}x_{23} + a_{24}x_{24} + a_{25}x_{25} + a_{26}x_{26} + a_{27}x_{27} + a_{28}x_{28} + a_{29}x_{29} + a_{30}x_{30} + a_{31}x_{31} + a_{32}x_{32} + a_{33}x_{33} + a_{34}x_{34} + a_{35}x_{35} + a_{36}x_{36} + a_{37}x_{37} + a_{38}x_{38} + a_{39}x_{39} + a_{40}x_{40} + a_{41}x_{41} + a_{42}x_{42} + a_{43}x_{43} + a_{44}x_{44} + a_{45}x_{45} + a_{46}x_{46} + a_{47}x_{47} + a_{48}x_{48} + a_{49}x_{49} + a_{50}x_{50} + a_{51}x_{51} + a_{52}x_{52} + a_{53}x_{53} + a_{54}x_{54} + a_{55}x_{55} + a_{56}x_{56} + a_{57}x_{57} + a_{58}x_{58} + a_{59}x_{59} + a_{60}x_{60} + a_{61}x_{61} + a_{62}x_{62} + a_{63}x_{63} + a_{64}x_{64} + a_{65}x_{65} + a_{66}x_{66} + a_{67}x_{67} + a_{68}x_{68} + a_{69}x_{69} + a_{70}x_{70} + a_{71}x_{71} + a_{72}x_{72} + a_{73}x_{73} + a_{74}x_{74} + a_{75}x_{75} + a_{76}x_{76} + a_{77}x_{77} + a_{78}x_{78} + a_{79}x_{79} + a_{80}x_{80} + a_{81}x_{81} + a_{82}x_{82} + a_{83}x_{83} + a_{84}x_{84} + a_{85}x_{85} + a_{86}x_{86} + a_{87}x_{87} + a_{88}x_{88} + a_{89}x_{89} + a_{90}x_{90} + a_{91}x_{91} + a_{92}x_{92} + a_{93}x_{93} + a_{94}x_{94} + a_{95}x_{95} + a_{96}x_{96} + a_{97}x_{97} + a_{98}x_{98} + a_{99}x_{99} + a_{100}x_{100} + a_{101}x_{101} + a_{102}x_{102} + a_{103}x_{103} + a_{104}x_{104} + a_{105}x_{105} + a_{106}x_{106} + a_{107}x_{107} + a_{108}x_{108} + a_{109}x_{109} + a_{110}x_{110} + a_{111}x_{111} + a_{112}x_{112} + a_{113}x_{113} + a_{114}x_{114} + a_{115}x_{115} + a_{116}x_{116} + a_{117}x_{117} + a_{118}x_{118} + a_{119}x_{119} + a_{120}x_{120} + a_{121}x_{121} + a_{122}x_{122} + a_{123}x_{123} + a_{124}x_{124} + a_{125}x_{125} + a_{126}x_{126} + a_{127}x_{127} + a_{128}x_{128} + a_{129}x_{129} + a_{130}x_{130} + a_{131}x_{131} + a_{132}x_{132} + a_{133}x_{133} + a_{134}x_{134} + a_{135}x_{135} + a_{136}x_{136} + a_{137}x_{137} + a_{138}x_{138} + a_{139}x_{139} + a_{140}x_{140} + a_{141}x_{141} + a_{142}x_{142} + a_{143}x_{143} + a_{144}x_{144} + a_{145}x_{145} + a_{146}x_{146} + a_{147}x_{147} + a_{148}x_{148} + a_{149}x_{149} + a_{150}x_{150} + a_{151}x_{151} + a_{152}x_{152} + a_{153}x_{153} + a_{154}x_{154} + a_{155}x_{155} + a_{156}x_{156} + a_{157}x_{157} + a_{158}x_{158} + a_{159}x_{159} + a_{160}x_{160} + a_{161}x_{161} + a_{162}x_{162} + a_{163}x_{163} + a_{164}x_{164} + a_{165}x_{165} + a_{166}x_{166} + a_{167}x_{167} + a_{168}x_{168} + a_{169}x_{169} + a_{170}x_{170} + a_{171}x_{171} + a_{172}x_{172} + a_{173}x_{173} + a_{174}x_{174} + a_{175}x_{175} + a_{176}x_{176} + a_{177}x_{177} + a_{178}x_{178} + a_{179}x_{179} + a_{180}x_{180} + a_{181}x_{181} + a_{182}x_{182} + a_{183}x_{183} + a_{184}x_{184} + a_{185}x_{185} + a_{186}x_{186} + a_{187}x_{187} + a_{188}x_{188} + a_{189}x_{189} + a_{190}x_{190} + a_{191}x_{191} + a_{192}x_{192} + a_{193}x_{193} + a_{194}x_{194} + a_{195}x_{195} + a_{196}x_{196} + a_{197}x_{197} + a_{198}x_{198} + a_{199}x_{199} + a_{200}x_{200} + a_{201}x_{201} + a_{202}x_{202} + a_{203}x_{203} + a_{204}x_{204} + a_{205}x_{205} + a_{206}x_{206} + a_{207}x_{207} + a_{208}x_{208} + a_{209}x_{209} + a_{210}x_{210} + a_{211}x_{211} + a_{212}x_{212} + a_{213}x_{213} + a_{214}x_{214} + a_{215}x_{215} + a_{216}x_{216} + a_{217}x_{217} + a_{218}x_{218} + a_{219}x_{219} + a_{220}x_{220} + a_{221}x_{221} + a_{222}x_{222} + a_{223}x_{223} + a_{224}x_{224} + a_{225}x_{225} + a_{226}x_{226} + a_{227}x_{227} + a_{228}x_{228} + a_{229}x_{229} + a_{230}x_{230} + a_{231}x_{231} + a_{232}x_{232} + a_{233}x_{233} + a_{234}x_{234} + a_{235}x_{235} + a_{236}x_{236} + a_{237}x_{237} + a_{238}x_{238} + a_{239}x_{239} + a_{240}x_{240} + a_{241}x_{241} + a_{242}x_{242} + a_{243}x_{243} + a_{244}x_{244} + a_{245}x_{245} + a_{246}x_{246} + a_{247}x_{247} + a_{248}x_{248} + a_{249}x_{249} + a_{250}x_{250} + a_{251}x_{251} + a_{252}x_{252} + a_{253}x_{253} + a_{254}x_{254} + a_{255}x_{255} + a_{256}x_{256} + a_{257}x_{257} + a_{258}x_{258} + a_{259}x_{259} + a_{260}x_{260} + a_{261}x_{261} + a_{262}x_{262} + a_{263}x_{263} + a_{264}x_{264} + a_{265}x_{265} + a_{266}x_{266} + a_{267}x_{267} + a_{268}x_{268} + a_{269}x_{269} + a_{270}x_{270} + a_{271}x_{271} + a_{272}x_{272} + a_{273}x_{273} + a_{274}x_{274} + a_{275}x_{275} + a_{276}x_{276} + a_{277}x_{277} + a_{278}x_{278} + a_{279}x_{279} + a_{280}x_{280} + a_{281}x_{281} + a_{282}x_{282} + a_{283}x_{283} + a_{284}x_{284} + a_{285}x_{285} + a_{286}x_{286} + a_{287}x_{287} + a_{288}x_{288} + a_{289}x_{289} + a_{290}x_{290} + a_{291}x_{291} + a_{292}x_{292} + a_{293}x_{293} + a_{294}x_{294} + a_{295}x_{295} + a_{296}x_{296} + a_{297}x_{297} + a_{298}x_{298} + a_{299}x_{299} + a_{300}x_{300} + a_{301}x_{301} + a_{302}x_{302} + a_{303}x_{303} + a_{304}x_{304} + a_{305}x_{305} + a_{306}x_{306} + a_{307}x_{307} + a_{308}x_{308} + a_{309}x_{309} + a_{310}x_{310} + a_{311}x_{311} + a_{312}x_{312} + a_{313}x_{313} + a_{314}x_{314} + a_{315}x_{315} + a_{316}x_{316} + a_{317}x_{317} + a_{318}x_{318} + a_{319}x_{319} + a_{320}x_{320} + a_{321}x_{321} + a_{322}x_{322} + a_{323}x_{323} + a_{324}x_{324} + a_{325}x_{325} + a_{326}x_{326} + a_{327}x_{327} + a_{328}x_{328} + a_{329}x_{329} + a_{330}x_{330} + a_{331}x_{331} + a_{332}x_{$

[illegible]

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, РЛ № UA/116209/01/01. **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 виводиться 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 (наднирково-залозної 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 препарату Кітруда®, може бути причиною розвитку тяжких або загрозою 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 високоефективних 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 меланомами, cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре

КЛЮЧ ДО НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО-КЛІТИННОЮ КАРЦИНОМОЮ



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. Пемброліумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пемброліумабу 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. Ваардервег 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: з 02.07.2022 до 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 розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacosigilance.ukraine@cis@merck.com.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на dproc.ukraine@merck.com.

Матеріал затверджений: березень 2024. Матеріал дійсний до: березень 2026. Авторські права © [2024] ТОВ «MSD Україна». Всі права захищені.

ТОВ «MSD Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3-й поверх, м. Київ, Україна, 03038. тел./факс: +38 044 393 74 80.

www.msd.ua UA-KEY-00485



КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

О.В. Єфіменко 93

КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

І.А. Крячок 94

АКТУАЛЬНО

Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного
EGFRm НДКРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA 96Ера «таргетів» у стратегії лікування резектабельного
НДКРЛ. Від ADAURA до NeoADAURA... 99

Сучасні аспекти діагностики та лікування раку нирки II–III стадій 102

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

В.В. Чернієнко, О.В. Кравець, О.В. Буртин, А.В. Копчак, І.І. Смоланка (мол.), Є.В. Коробко
Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини
та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого
грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів 106Ю.Д. Партикевич
Аналіз результатів лікування хворих на рак прямої кишки. Прогностичний
вплив нейтрофільно-лімфоцитарного індексу на рівень виживаності 113О.І. Солодяникова, Я.В. Кметюк, О.Ю. Столярова, В.В. Даниленко, Г.Г. Сукач
Сорафеніб у лікуванні йодонегативного диференційованого раку
щитоподібної залози 119Л.С. Болгова, В.В. Мед
Плоскоклітинний рак легень розвивається з клітин альвеолярного епітелію 124О.П. Кузьменко, О.Т. Марченко
Вплив низькоінтенсивного надширококутового ультразвуку
на клітинну лінію раку молочної залози *in vitro* 128Д.І. Аверін, В.Ф. Завізіон
Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну
в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози 132С.С. Давидюк, А.Є. Крижанівська
Результати лікування хворих на саркому матки I стадії 142В.Е. Орел, А.Г. Дедков, В.В. Остафійчук, Д.Л. Колесник,
О.Й. Дасюкевич, О.Ю. Рихальський
Дослідження впливу вільного та ліпосомального доксорубіцину
на морфологію функціональні характеристики клітин остеосаркоми
Saos-2 при індукційній помірній гіпертермії 147Б.М. Шкурупій
Роль пухлинного мікрооточення в прогнозуванні виживаності
пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки I–III стадій 152

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

Оновлений систематичний огляд, метааналіз та мережевий метааналіз
клінічних переваг та безпеки гемтузумабу озогаміцину в лікуванні
гострого мієлоїдного лейкозу в різних підгрупах пацієнтів 158М.О. Пепенін, Ю.М. Кондрацький, А.В. Городецький, О.Ю. Добржанський
Роль внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском (PIRAC) у лікуванні
перитонеального карциноматозу раку шлунка: систематичний огляд 162К.Д. Черченко, А.В. Лукашенко, В.В. Пацко, В.В. Костіков, Ю.В. Остапенко
Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при місцевому поширеному
раку шийки матки: огляд наукової літератури 169О.В. Покітко, О.М. Сулаєва, А.О. Машуков, С.В. Мерлін, О.М. Згура,
Д.В. Рациборський, І.В. Шилін, О.В. Шкурат, В.М. Сирбу, М.А. Петросян,
Б.С. Юхимчук, В.В. Брайловська, І.Г. Лєтінський, Б.Ю. Брайловський
Взаємозв'язок спеціальних молекулярних механізмів
при колоректальному раку. Огляд наукової літератури 177

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

О.А. Жернов, О.І. Ковальчук, В.П. Циганков
Реконструкція м'яких тканин попереково-крижового
відділу хребта після видалення пухлини 185

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. 14, № 2 (54), 2024

Рекомендовано

Вченою радою

ДНП «Національний
інститут раку»

Протокол № 4 від 20.06.2024 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію

№ KB 17428-6178 Р від 01.02.2011 р.

Входить

до Переліку наукових фахових ви-
дань України, затвердженого нака-
зом 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. Свінціцький (Україна), Л. Сивак
(Україна), І. Смоланка (Україна),
О. Солодяникова (заст. гол. ред.)
(Україна), Е. Стаховський
(Україна), В. Уманський
(Німеччина), Ф. Фільчаков
(Україна), Н. Храновська (Україна)

Технічний секретар

А. Журбенко (Україна)



ТАГРІССО

осимертиніб

ПЕРША ТА ЄДИНА ТАРГЕТНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ВИЖИВАНOSTІ

у пацієнтів з оперованим НДКРЛ
стадій ІВ-ІІІА з EGFR^m*1-2

Дані 5-річного спостереження³

EGFR – рецептор епідермального фактора росту, НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень. * EGFR^m – делеції в екзоні 19 або заміна (L858R) в екзоні 21.
1. Herbst R. S. et al.) Clin Oncol. 2023;41:1830-1840. 2. M. Tsuboi et al. N Engl J Med 2023;389:137-47. 3. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (version 3). 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Останній доступ 28.03.2024).

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб). Склад: діюча речовина: osimertinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01E B04. **Фармакологічні властивості.** Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Препарат є необоротним інгібітором EGFR, що містить сенсibiliзуювальні мутації (EGFR^m) та мутацію ІТК-резистентності T790M. **Показання.** Тагріссо як монотерапію застосовують: як ад'ювантну терапію після повної резекції пухлини у дорослих пацієнтів зі стадією ІВ-ІІІА НДКРЛ, що має мутації EGFR: делеції в екзоні 19 або заміну (L858R) в екзоні 21 (див. розділ «Фармакодинаміка»); як терапію першої лінії місцевого поширеного або метастатичного НДКРЛ з активуючими мутаціями EGFR у дорослих пацієнтів; для лікування місцевого поширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагріссо звіробій.

Тагріссо не слід застосовувати під час вагітності. Годування груддю слід припинити під час лікування препаратом Тагріссо. Дивись повну інструкцію для медичного застосування.

Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (44%) та висип (41%). Побічні реакції 3 та 4 ступеня тяжкості в обох дослідженнях становили 9,7% та 0,9% відповідно. У пацієнтів, які приймали препарат Тагріссо у дозі 80 мг на добу, зниження дози внаслідок ПР мало місце у 2,3% пацієнтів. Випадки відміни препарату внаслідок побічної реакції становили 6,5%. Окремими ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,9% серед пацієнтів азіатського походження (але не японців), та 2,9% серед пацієнтів неазійського походження); подовження інтервалу Q-Tc (в 0,7% пацієнтів було виявлено інтервал Q-Tc, довший 500 мс, а у 2,9% пацієнтів відзначалося збільшення порівняно з вихідним значенням інтервалу Q-Tc більше як на 60 мс. Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза становить 80 мг осимертинібу один раз на добу до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності.

Препарат Тагріссо потрібно приймати в один і той же час дня, незалежно від прийому їжі. Залежно від індивідуальної безпеки та переносимості може виникнути потреба у перериванні прийому та/або зниженні дози препарату Тагріссо. Детальні настанови з корекції дози препарату наведено у повній інструкції для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Потужні індуктори CYP 3A4 можуть спричинити зменшення впливу осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астразенек АБ/AstraZeneca AB. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція/Gartunavägen, Sodertälje, 151 85, Sweden. **Дата останнього перегляду.** 06.06.2024 р. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії Астразенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Наведено текст із інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тагріссо (Tagrisso®), затвердженої Наказом МОЗ України №979 від 06.06.2024. Реєстраційні посвідчення №UA/16232/01/01 та №UA/16232/01/02, термін дії РП з 22.04.2022 по 22.04.2027. Тагріссо – торгова марка, власність компанії Астразенек. © AstraZeneca 2017–2022.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенек Україна»:
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

Table of contents

T. 14, № 2 (54), 2024

КЛІНІЧНА
ОНКОЛОГІЯ

clinical oncology

MANAGING EDITOR COLUMN

O.V. Efimenko 93

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN

I.A. Kryachok 94

TOPICAL

New opportunities in first-line therapy of unresectable *EGFRm* NSCLC.
Overview of clinical trials FLAURA, FLAURA2, LAURA 96

The era of «targets» in the treatment strategy of resectable NSCLC:
from ADAURA to NeoADAURA... 99

Modern aspects of diagnosis and treatment of kidney cancer 102

ORIGINAL ARTICLES

V.V. Chernienko, O.V. Kravets, O.V. Burtyn, A.V. Kopchak, I.I. Smolanka, Ye.V. Korobko
Evaluation of quality of life after modified pectoralis major myocutaneous flap reconstruction to repair postoperative defects in patients treated for mouth and tongue cancer 106

Y.D. Partykevych
Analysis of treatment outcomes in patients with rectal cancer.
Prognostic influence of neutrophil-lymphocyte index on survival 113

O.I. Solodiannikova, Ya.V. Kmetiyuk, O.Yu. Stolyarova, V.V. Danylenko, G.G. Sukach
Sorafenib in the treatment of iodine-negative differentiated thyroid cancer 119

L.S. Bolhova, V.V. Med
Squamous cell lung cancer develops from cells of the alveolar epithelium 124

O.P. Kuzmenko, O.T. Marchenko
Effect of low-intensity broadband ultrasound on breast cancer cells line *in vitro* 128

D.I. Avierin, V.F. Zavizion
Assessment of the toxicity profile and safety of integrating metformin into neoadjuvant chemotherapy for breast cancer 132

S.S. Davydiuk, A.Y. Kryzhanivska
Results of treatment of patients with stage I uterine sarcoma 142

V.E. Orel, A.G. Diedkov, V.V. Ostafichuk, D.L. Kolesnyk, O.J. Dasyukevich, O.Yu. Rykhalskyi
The effect of free and liposomal doxorubicin on the morphofunctional characteristics of Saos-2 osteosarcoma cells under the influence of induction moderate hyperthermia 147

B.M. Shkurupii
The role of the tumor microenvironment in predicting the survival of patients with stage I–III colon adenocarcinoma 152

REVIEW ARTICLES

An updated systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of the clinical benefit and safety of gemtuzumab ozogamicin in treating acute myeloid leukemia in various subgroups 158

M.O. Pepenin, Y.M. Kondratskyi, A.V. Horodetskyi, O.Y. Dobrzhanskyi
The role of intra-abdominal pressurized aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of gastric cancer peritoneal carcinomatosis: a systematic review 162

K.D. Cherchenko, A.V. Lukashenko, V.V. Patsko, V.V. Kostikov, Y.V. Ostapenko
Intra-arterial chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a review of the scientific literature 169

O.V. Pokitko, O.M. Sulayeva, A.O. Mashukov, S.V. Merlich, O.M. Zgura, D.V. Ratsiborskyi, I.V. Shilin, O.V. Shkurat, V.M. Syrbu, M.A. Petrosyan, B.S. Yukhymchuk, V.V. Brailovska, I.H. Letinsky, B.Y. Brailovskyi
Relationship of special molecular mechanisms in colorectal cancer. Literature review 177

CASE FROM PRACTICE

O.A. Zhernov, O.I. Kovalchuk, V.P. Tsyhankov
Soft tissues reconstruction of the lumbosacral region of the spine after tumor removal 185

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 25.06.2024 р.

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

Ум. друк. арк. 11,62

Обл.-вид. арк. 14,46

Наклад 500 прим.

Зам. № 1308/24

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, 2024

© ТОВ «МОРІОН», 2024

Зареєстрований у базах даних:

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

Щорічно 7 квітня відзначається Всесвітній день здоров'я, встановлений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) з метою підвищення уваги до важливості здоров'я для людей у всьому світі.

Всесвітній день здоров'я є одним з найважливіших міжнародних свят та має глибокі корені в історії глобальної охорони здоров'я. Історія свята розпочалася в 1948 р., коли засновано ВООЗ. Однією з перших дій новоствореної організації стало проведення першої Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, яка відбулася з 7 до 16 липня 1948 р. в Женеві, Швейцарія, де й ухвалено рішення про встановлення Всесвітнього дня здоров'я. Офіційна дата свята — 7 квітня — вибрана для відзначення дня здоров'я в пам'ять про дату заснування ВООЗ.



Тема Всесвітнього дня здоров'я у 2024 р.: «Моє здоров'я — моє право». Заданими ВООЗ, ця тема має на меті сприяти праву кожного будь-де мати доступ до якісних медичних послуг та інформації про будь-яке захворювання.

Для України зазначена тема максимально актуальна, адже в умовах війни багато українців вимушено опинилися в окупації, не маючи доступу до якісних медичних послуг.

Відзначення Всесвітнього дня здоров'я супроводжується проведенням різноманітних заходів, конференцій, семінарів, кампаній та інших ініціатив, спрямованих на підвищення свідомості в питаннях підтримки здоров'я у всьому світі. На честь цієї події профільні організації, активісти, волонтери, освітні заклади та інші проводять заходи для того, аби популяризувати турботу про своє здоров'я. Метою таких заходів є заклик до дії — наприклад, до здорового харчування, фізичної активності, вакцинації, регулярних медичних обстежень для профілактики найпоширеніших захворювань.

З-поміж таких є комплекс заходів, зокрема спрямованих на профілактику та виявлення на ранніх стадіях злоякісних новоутворень. Серед них важливе місце відводиться регулярним профілактичним медичним обстеженням та дотриманню здорового способу життя. ВООЗ повідомляє, що можна запобігти розвитку від 30 до 50% усіх випадків раку, якщо пацієнти регулярно проходять профілактичні обстеження, адже на початкових стадіях патології значно краще піддаються лікуванню.

Саме з цією метою ВООЗ запровадила місячники боротьби з онкологічними захворюваннями. Упродовж квітня—червня в онкологічній галузі відбулися такі події.

Квітень — місяць обізнаності про рак ротової порожнини. Якщо говорити загалом про статистику, то пухлини ротової порожнини не входять до 10 найчастіше діагностованих онкологічних хвороб. За статистикою Національного інституту раку (National Institutes of Health — NIH), США, майже 85% усіх цих пухлин спричинені курінням. Заданими американської організації «Фонд раку ротової порожнини» (Oral Cancer Foundation — OCF), від такого типу онкопатології у 2018 р. щогодини помирала 1 людина. На жаль, з 2018 р. кількість випадків захворювання збільшилася. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2021 р. злоякісні пухлини глотки (найпоширеніші з цієї групи) становили 3% від загальної кількості зареєстрованих випадків розвитку новоутворень.

Також квітень — місяць обізнаності про рак яєчка. Рак яєчка — це група рідкісних злоякісних пухлин, на частку яких припадає лише 0,5% усіх нових випадків раку у 2020 р. Глобальна захворюваність на рак яєчка у 2020 р. становила 0,8% усіх нових випадків онкопатології. За оцінками Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», у 2020 р. діагностовано 9300 нових випадків раку яєчка у світі. Ця хвороба найчастіше уражує чоловіків молодого і середнього віку, причому $>2/3$ випадків

діагностують у чоловіків віком 20—44 роки (середній вік діагнозу — 33 роки). У багатьох розвинених країнах рак яєчка є найбільш поширеним злоякісним новоутворенням у чоловіків цієї вікової групи.

Варто наголосити, що онкопатологія яєчка є раком осіб молодого віку (переважна більшість пацієнтів віком 18—35 років) і є виліковною за умови виявлення на початковій стадії, саме тому вкрай необхідно розповсюджувати в суспільстві інформацію про цей недуг і займати активну позицію в період місяця обізнаності про рак яєчка!

Травень — місяць обізнаності про меланому. Упродовж місяця фахівці розповідали про фактори ризику розвитку захворювання, ознаки, способи діагностики та профілактики.

Меланома шкіри становить майже 3% від усіх злоякісних пухлин людини, але за темпами росту захворюваності посідає одне з перших місць у країнах Західної Європи та США. Така тенденція відмічається і в Україні. Якщо в 1982 р. в нашій країні зареєстровано 1115 нових випадків меланоми шкіри, а захворюваність становила 2,1 випадку на 100 000 населення, то у 2021 р. ці показники становили відповідно 2845 і 7,3.

Меланома — одна з найбільш небезпечних хвороб серед усіх ракових патологічних станів шкіри, оскільки поширюється через лімфу і кров майже в усі органи.

Якщо ви знаходитесь в групі ризику, то порадьтесь зі своїм лікарем про періодичність профілактичного скринінгу. Скринінг — одна з форм раннього виявлення злоякісних пухлин під час профілактичного обстеження. При виявленні будь-яких ознак, що вказують на меланому, не зволікайте і звертайтеся до лікаря.

Важливо пам'ятати, що вчасно виявлена меланома має позитивний прогноз терапії, а своєчасна діагностика та лікування можуть врятувати життя.

З метою підвищення обізнаності та сприяння ранньому виявленню онкопатології передміхурової залози щорічно 11 червня проводиться **Всесвітній день боротьби з раком передміхурової залози.**

На сьогодні цей вид новоутворення вважається найбільш серйозною медичною проблемою у населення чоловічої статі. На обліку в Україні знаходяться $>50\,000$ пацієнтів з раком передміхурової залози. На ранніх стадіях онкопатологія добре піддається терапії, але при занедбаних стадіях злоякісні клітини доволі агресивні, вони легко уражують печінку, легені, кишечник, кістки та інші органи. Чоловікам віком після 45 років важливо регулярно проходити профілактичні огляди у лікаря, робити скринінгові обстеження, оскільки ризик розвитку раку передміхурової залози з віком підвищується.

Мета організації й проведення всіх подібних кампаній полягає у приверненні уваги до проблематики, підвищенні рівня обізнаності населення та ознайомлення з доступними методами діагностики й лікування для осіб, у яких встановлено такий діагноз.

Сучасні лікарі-онкологи закликають завжди бути уважними до власного стану здоров'я та близьких. Як відомо, краще запобігти, ніж лікувати. Регулярні огляди допоможуть запобігти та вчасно діагностувати захворювання, адже відомо, що рак на ранніх стадіях повністю виліковний.

Необхідно зазначити, що онкологічні хвороби наразі перестали бути суто медичною проблемою і стають проблемою соціальною, а турбота людини про своє власне здоров'я, а також увага громадських і державних організацій, що пропагують і підтримують здоровий спосіб життя, є першочерговим завданням держав.

Залишайтеся здоровими та не хтуйте якісною діагностикою!

З повагою
шеф-редакторка Олена ЄФІМЕНКО

На шпальтах чергового номера журналу ми продовжуємо публікацію оглядових, оригінальних статей онкологічної тематики, а також коротких повідомлень, цікавих випадків з практики для сприяння обміну клінічним досвідом між спеціалістами в новітніх підходах до діагностики та лікування злоякісних новоутворень. Традиційно в рубриці «Актуально» вміщуємо актуальну інформацію, призначену як для фахівців-онкологів, так і водночас для представників суміжних спеціальностей.

У межах сателітного симпозіуму «Відправ рак у нокаут» Міжнародної науково-практичної конференції «СОУУ–2024. Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (19–20.04.2024 р., Київ) доповідачі зробили акцент на епідеміології, діагностичних модальностях та значенні гістологічної будови новоутворення нирки для прогнозу перебігу онкопатології, а також на сучасних можливостях ад'ювантної терапії при нирково-клітинній карциномі, що є проривом у її лікуванні. Більш детально з цією інформацією можна ознайомитися у статті «Сучасні аспекти діагностики та лікування раку нирки».

У статтях «Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного EGFRm НДКРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA» та «Ера «таргетів» у стратегії лікування резектабельного НДКРЛ. Від ADAURA до NeoADAURA...» викладено огляд доповідей Національної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти», яка відбулася 25 травня 2024 р. у м. Київ.

У статті «Оновлений систематичний огляд, метааналіз та мережевий метааналіз клінічних переваг та безпеки гемтузумабу озогаміцину в лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу в різних підгрупах пацієнтів» проаналізовано результати 15 рандомізованих контрольованих і 15 ретроспективних когортних досліджень з вивчення клінічної ефективності і безпеки застосування гемтузумабу озогаміцину в лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу (сумарна кількість осіб, які отримували гемтузумабу озогаміцин, становила 4768, а кількість учасників контрольної групи — 6466).

Стаття «Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів» присвячена оцінці якості життя хворих на рак язика та слизової дна ротової порожнини, у яких використано модифікований шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза для усунення субтотальних дефектів язика та глибоких дефектів дна ротової порожнини.

Стаття «Аналіз результатів лікування хворих на рак прямої кишки. Прогностичний вплив нейтрофільно-лімфоцитарного індексу на рівень виживаності» присвячена підвищенню ефективності хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки після неoad'ювантної терапії завдяки вивченню показників загальної та безрецидивної виживаності й аналізу прогностичних факторів.

У статті «Сорafenіб у лікуванні йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози» доведено, що лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) за допомогою інгібіторів тирозинкінази сприяло зменшенню кількості метастатичних вогнищ та зниженню рівня їх функціональної активності. Обґрунтовано також можливість використання методик з нейодними радіофармпрепаратами (^{99m}Tc -MIBI) для оцінки ефективності лікування йодонегатив-



них метастазів ДРЩЗ. Позитронно-емісійна / комп'ютерна томографія (ПЕТ / КТ) з ^{18}F -ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних осередків за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ. За відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано проведення дистанційної променевої терапії із сумарною осередковою дозою 30–50 Гр, яка надає можливість зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність. Соціально-економічне значення одержаних результатів виконаного дослідження підтверджено підвищенням показників загальної та безрецидивної виживаності у хворих на ДРЩЗ працездатного віку.

У статті «Плоскоклітинний рак легень розвивається з клітин альвеолярного епітелію» наведено результати вивчення макроскопічних та гістологічних даних операційного матеріалу 15 хворих на плоскоклітинний рак легень, які обстежувалися і лікувалися в Державному некомерційному підприємстві (ДНП) «Національний інститут раку» у 2023 р.

У роботі «Вплив низькоінтенсивного надширококутового ультразвуку на клітинну лінію раку молочної залози *in vitro*» розкрито особливості цитотоксичної дії різних типів низькоінтенсивного ультразвуку на клітинну лінію резистентного до цисплатину раку молочної залози людини MCF-7/DDP, а саме низькоінтенсивний імпульсний ультразвук (LIPUS) підвищував показник цитотоксичності у 4 рази, а низькоінтенсивний надширококутовий ультразвук (UMUS) — у 8 разів порівняно з контрольною групою. Разом з тим вплив на культуру клітин UMUS мікро (інтенсивність впливу знижено на кілька порядків) не супроводжувався цитотоксичними ефектами. Отримані дані підтверджуються показниками цитологічного тесту.

У результатах дослідження, підсумованого в статті «Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози», підтверджено важливість моніторингу гематологічних параметрів і потенційно корисну роль метформіну в зниженні частоти розвитку певних хіміотерапевтичних ускладнень, хоча його вплив на ускладнення більш важкого ступеня, наприклад, нейтропенії, виявився обмеженим.

У статті «Результати лікування хворих на саркому матки I стадії» проаналізовано результати лікування 83 пацієнток із саркома матки I стадії, яким проведено хірургічне втручання в період з 2010 до 2023 р. в умовах Комунального некомерційного підприємства «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» та ДНП «Національний інститут раку».

Вивченню особливостей дії ліпосомального доксорубіцину та вільного доксорубіцину при індукційній помірній гіпертермії на морфологічні зміни клітин остеосаркоми людини лінії Saos-2 у дослідженнях *in vitro* присвячено виконане дослідження, а його результати оприлюднено в статті «Дослідження впливу вільного та ліпосомального доксорубіцину на морфологічні характеристики клітин остеосаркоми Saos-2 при індукційній помірній гіпертермії».

Результати ретроспективного дослідження, описаного у статті «Роль пухлинного мікрооточення в прогнозуванні виживаності пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки I–III стадій», в яке залучено 183 пацієнтів з колоректальною аденокарциномою I–III стадій, встановлено, що колоректальні

аденокарциноми з високим пухлинно-стромальним співвідношенням мають нижчу загальну виживаність порівняно з новоутвореннями з низьким співвідношенням строми-пухлини. Пухлино-інфільтруючі лімфоцити мають великий потенціал як прогностичний інструмент і потребують більш глибокого вивчення.

Метою огляду, представленого у статті «Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при місцево-поширеному раку шийки матки: огляд наукової літератури», є безпека та ефективність внутрішньоартеріальної хіміотерапії при місцево-поширеному раку шийки матки як самостійного лікування, так і в контексті комбінованої терапії в якості неоад'юванту. У роботі переважно проаналізовано матеріали публікацій Національного центру біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information — NCBI), PubMed, Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), ASCOPubs та дані реєстру клінічних досліджень ClinicalTrials.gov за пошуковими критеріями, реалізованими з додаванням ключових слів «внутрішньоартеріальна хіміотерапія», «регіонарна хіміотерапія», «місцево-поширений рак шийки матки».

У статті «Роль внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском (PIPAC) у лікуванні перитонеального карциноматозу раку шлунка: систематичний огляд» охарактеризовано

результати систематичного огляду, проведеного за допомогою вичерпного пошуку в базах даних MEDLINE, Cochrane та Embase досліджень, опублікованих до 30 грудня 2023 р., а ключові слова пошуку охоплювали такі терміни: «PIPAC», «peritoneal carcinomatosis», «gastric cancer».

Колоректальний рак — гетерогенне захворювання, наразі фіксується певний прогрес у розумінні механізмів його розвитку, що розкрито у статті «Взаємозв'язок спеціальних молекулярних механізмів при колоректальному раку. Огляд наукової літератури».

Клінічний випадок, представлений у статті «Реконструкція м'яких тканин попереково-крижового відділу хребта після видалення пухлини», підтверджує складність терапії тяжких форм вад попереково-крижово-куприкової ділянки після видалення телеангіоектатичної остеосаркоми і наголошує на важливості вибору правильної тактики хірургічного лікування останніх.

Запрошуємо долучатися до співпраці на сторінках нашого сучасного фахового видання, ділитися вашим професійним досвідом, вагомими результатами експериментальних, науково-дослідних робіт, описом клінічних випадків тощо. Нам важливо об'єднати зусилля, свої наукові дослідження і знання, практичний досвід для розв'язання актуальних завдань розвитку онкологічної служби в Україні.

З повагою
головна редакторка Ірина КРЯЧОК

Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного EGFRm НДКРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32771

25 травня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти», у межах якої учасники заслухали доповідь завідувача відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради (КНП ЛОР) «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук, доцента Ярослава Васильовича Шпарика на тему «Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного EGFRm НДКРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA». Автор зазначив, що результати дослідження FLAURA2 та LAURA не є зареєстрованими, тому призначені не для застосування осимертинібу в Україні, а виключно для використання в науковій діяльності.

Ключові слова: рак легень; НДКРЛ; EGFRm; осимертиніб; FLAURA; FLAURA2; LAURA.

Відомо, що в сучасній онкологічній клінічній практиці вибір терапії для осіб з недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) залежить від результатів молекулярно-генетичного тестування (МГТ). У зв'язку з цим сьогодні виокремлюють 3 групи пацієнтів та, відповідно, 3 класи препаратів для лікування метастатичного НДКРЛ. Так, 35% НДКРЛ визначаються як позитивні (+) за молекулярно-генетичними маркерами *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* та підлягають таргетній терапії із застосуванням інгібіторів тирозинкіназ. Ще 35% пухлин негативні за предикативними маркерами, і таким хворим призначають хіміотерапію (ХТ) або ХТ у комбінації з імунотерапією. Решта пухлин є PD-L1+ (TPS $\geq 50\%$) і, якщо вони негативні (–) за *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, лікування включає імунотерапію або імунотерапію з ХТ. При цьому до 70% усіх пухлин з мутаціями *EGFR* (EGFRm) також експресують на поверхні своїх клітин PD-L1. Показники поширеності EGFRm НДКРЛ в Україні серед чоловіків та жінок суттєво відрізняються — для жінок це 33,9%, тоді як для чоловіків — 8,2%. Тож загалом середній показник поширеності EGFRm НДКРЛ у країні становить 19,1% усіх протестованих пухлин. Цікавим видається той факт, що поширеність мутацій EGFR серед хворих на НДКРЛ загалом є вищою серед некурців і становить 49,3%.

Далі доповідач представив детальний аналіз клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2 та LAURA.

Зокрема, у дослідженні FLAURA при застосуванні осимертинібу в якості першої лінії терапії поширеного НДКРЛ з EGFRm досягнуто безпрецедентно високої медіани виживаності без прогресування (ВБП) — 18,9 міс, тоді як серед пацієнтів, що отримували терапію ерлотинібом / гефітинібом (EGFR-TKI I покоління) медіана ВБП становила 10,2 міс. Терапія осимертинібом сприяла зниженню ризику розвитку рецидиву або смерті на 54% (відносний ризик (ВР) 0,46; довірчий інтервал (ДІ) 0,37–0,57; $p < 0,001$). Зазначено, що для осіб монголоїдної раси (347 хворих) ВР становив 0,55 (ДІ 0,42–0,72), тоді як для осіб немонголоїдної раси (європеїдної) (209 пацієнтів) цей показник зафіксований на рівні 0,34 (ДІ 0,23–0,48).

Далі доповідач приділив увагу результатам дослідження FLAURA саме у осіб європеїдної раси. При застосуванні осимертинібу в якості першої лінії терапії поширеного НДКРЛ з EGFRm у групі відмічалося подовження медіани загальної виживаності (ЗВ) на 19 міс порівняно з групою терапії TKI EGFR 1-го покоління. Так, за умов лікування осимертинібом медіана ЗВ становила 43,3 міс, тоді як при застосуванні ерлотинібу / гефітинібу медіана ЗВ дорівнювала 24,3 міс. Терапія осимертинібом сприяла зниженню ризику смерті на 46% (ВР=0,54; ДІ 0,38–0,77; $p < 0,014$).

Важливим аспектом дослідження FLAURA є вивчення впливу негативних прогностичних факторів на результати

терапії осимертинібом. При застосуванні осимертинібу в реальній клінічній практиці основними негативними прогностичними факторами вважають функціональний статус (ФС) за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), наявність метастазів у печінці та центральній нервовій системі (ЦНС). Встановлено, що пацієнти з НДКРЛ та з ФС ECOG ≥ 2 , які отримували осимертиніб, жили без прогресування захворювання достовірно менше, ніж хворі з ФС ECOG < 2 ($p=0,0099$); пацієнти з наявними метастазами в ЦНС та печінку — достовірно менше, ніж хворі без метастазів ($p=0,0483$ та $p=0,0311$ відповідно).

Виявлено також, що наявність метастазів у ЦНС, мутації L858R у 21-му екзоні або підвищене пухлинне навантаження потребують більш «агресивного» підходу до терапії пацієнтів з EGFRm НДКРЛ. Так, за наявності метастазів у ЦНС ВБП становила 11,9 міс, тоді як без ураження ЦНС — 16,0 міс, а за умови наявності мутації L858R у 21-му екзоні ЗВ була на 7 міс нижчою, ніж у випадку наявності делеції в 19-му екзоні.

Недостатня відповідь EGFRm НДКРЛ на терапію TKI EGFR виникає внаслідок розвитку резистентності до лікування, і це означає, що пухлинні клітини виживають, а хвороба рецидивує. Ефективним підходом до терапії новоутворень, клітини яких стійкі до лікування TKI EGFR, є комбінація TKI EGFR з ХТ. Ця комбінація надасть можливість покращити клінічні переваги, які відмічаються при застосуванні TKI EGFR, включно з осимертинібом. При застосуванні TKI EGFR в комбінації з ХТ відбувається різнобічна дія на НДКРЛ з EGFRm. Інгібітор TKI EGFR 3-го покоління осимертиніб ефективно впливає на гетерогенну природу пухлини, а саме вибірково пригнічує активацію рецептора EGFR при делеції в 19-му екзоні, мутації L858R у 21-му екзоні, мутації резистентності T790M. З іншого боку, платиновмісна ХТ запускає цитотоксичний процес, що зумовлює загибель клітин, пеметрексед запобігає перебігу метаболічних процесів, спрямованих на забезпечення розмноження пухлинних клітин, а порушений при ураженні ЦНС гематоенцефалічний бар'єр підвищує вірогідність проникнення та, відповідно, впливу хіміотерапевтичних препаратів на метастази.

Тому результати глобального відкритого рандомізованого дослідження FLAURA2 (NCT04035486), яке оцінювало ефективність і профіль безпеки осимертинібу в комбінації з платиною і пеметрекседом порівняно з монотерапією осимертинібом в якості лікування першої лінії поширеного НДКРЛ з EGFRm, викликали особливу зацікавленість аудиторії.

Для оцінки отриманих даних вкрай важливим є розуміння дизайну дослідження. Критерії залучення в клінічне дослідження FLAURA2 наступні: пацієнти з нелікованим місцево-поширеним / метастатичним НДКРЛ з EGFRm, віком

≥18 років (в Японії ≥20 років), підтвердженням НДКРЛ, наявністю делеції в 19-му екзоні або мутації L858R, ФС 0/1 за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Хворі не отримували попереднього лікування, мали пройти сканування головного мозку (за допомогою магнітно-резонансної / комп'ютерної томографії (МРТ/КТ)) (допускалася наявність стабільних метастазів у ЦНС). Стратифікація учасників дослідження відбувалася за такими критеріями, як популяція (особи монголоїдної раси з Китаю / не з Китаю, немонголоїдної раси), *EGFRm* (локальне / централізоване тестування), ФС за ВООЗ (0/1).

Рандомізація здійснювалася у співвідношенні 1:1 (N=557). Пацієнти досліджуваної групи отримували осимертиніб 80 мг + пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин (у фармакологічно керованій дозі (pharmacologically guided dose) — це метод визначення оптимальної дози лікарського засобу для конкретного пацієнта, ґрунтуючись на його фармакологічних властивостях та індивідуальних особливостях) або цисплатин 75 мг/м² (кожні 3 тиж 4 цикли платиновмісної терапії), після чого проводилася підтримувальна терапія осимертинібом 80 мг + пеметрексед 500 мг/м² (кожні 3 тиж). Група порівняння отримувала осимертиніб у дозі 80 мг. Спостереження за результатами терапії охоплювало оцінку через 6 і 12 тиж, потім кожні 12 тиж, доки не виявиться радіологічно значуще прогресування патології відповідно до RECIST 1.1. Хворі, які отримували осимертиніб + ХТ, могли бути переведені на прийом осимертинібу (в якості монотерапії). Додатково оцінювалася ефективність терапії пацієнтів з метастазами в ЦНС.

Важливо підкреслити, що групи збалансовані за демографічними / клінічними характеристиками пацієнтів, і майже половина пацієнтів мала метастази в ЦНС на початковому етапі. Заслугує на окрему увагу той факт, що в дослідження FLAURA2 залучені особи з більш високим пухлинним навантаженням, ніж у дослідження FLAURA. Середній розмір пухлини становив 64–65 мм. Наявність метастазів у ЦНС визначали на етапі залучення пацієнта в дослідження, і 40–42% хворих мали ураження головного мозку, 53–54% пацієнтів мали екстраторакальні метастази. На противагу цьому в дослідженні FLAURA метастази в головний мозок на початковому етапі діагностовані не у всіх пацієнтів, а лише у 19–23%, екстраторакальні метастази зафіксовано у 34–37% усіх хворих. Також пацієнти мали нижче пухлинне навантаження — середній розмір пухлини становив 55–57 мм.

Доповідач відмітив, що однією з базових переваг застосування осимертинібу є можливість адаптації режиму його прийому під індивідуальні потреби хворого. Так, осимертиніб та пеметрексед застосовували до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності, лікування препаратами платини після 1–4 циклів могло продовжуватися у вигляді підтримувальної терапії. Загалом медіана терапії осимертинібом становила 22,3 міс, пеметрекседом — 8,3 міс, препаратами платини — 2,8 міс.

У когорті хворих, які отримували осимертиніб + полі-ХТ (ПХТ), 76% усіх пацієнтів отримали 4 цикли ХТ на основі платини; 75% осіб припинили прийом пеметрекседу через побічні ефекти (43%), прогресування онкопатології (11%) та особисте рішення пацієнта (11%); середня кількість циклів пеметрекседу становила 12. Хворі мали можливість припинити / змінити ХТ та продовжити лікування осимертинібом, у такий спосіб забезпечено гнучкість терапії відповідно до потреб пацієнта.

Наступну частину доповіді автор присвятив безпосередньо результатам дослідження FLAURA2, представивши оцінку рівня загальної відповіді НДКРЛ на терапію. Так, медіана зменшення розмірів пухлинного вогнища в ЦНС порівняно з вихідним рівнем у групі хворих, які отримували осимертиніб + ПХТ, становила 94% та значно перевищила таку в когорті пацієнтів, що отримували монотерапію осимертинібом (61%). Застосування осимертинібу поєднано з ПХТ сприяло підвищенню медіани ВБП хворих на НДКРЛ порівняно з монотера-

пією осимертинібом на 9 міс. Окремо представлено результати терапії у пацієнтів з метастазами в ЦНС та без них. За наявних метастазів у ЦНС у групі хворих, лікованих осимертинібом + ПХТ, медіана ВБП на 11 міс перевищує таку у пацієнтів, які отримували осимертиніб; за відсутності метастазів у ЦНС різниця в медіанах ВБП між когортами становила 6,6 міс.

Окрім того, виявлено, що комбінована терапія осимертинібом + ХТ підвищує медіану ВБП у осіб з *EGFRm* L858R на 10,8 міс, а у хворих з *EGFR* 19del — на 8,5 міс.

За результатами другого проміжного аналізу ЗВ зафіксовано, що ймовірна ЗВ за 24 міс дослідження становила 80% у групі хворих, лікованих осимертинібом + ПХТ, та 72% — для пацієнтів, які отримували монотерапію осимертинібом; на 36 міс дослідження ці показники становили 64 та 50% відповідно, тобто різниця між ними підвищилася з 8 до 14%.

Важливим аспектом терапії, що значною мірою впливає на її результат, є профіль безпеки. Встановлено, що середня загальна тривалість застосування осимертинібу становила 22,3 міс (діапазон 0,1–33,8) у групі осимертинібу + ПХТ та 19,3 міс (діапазон 0,1–33,8) у групі монотерапії. У групі комбінованого лікування пацієнти отримали в середньому 12 циклів пеметрекседу (діапазон 1–48), а 211 пацієнтів (76%) завершили 4 цикли ХТ на основі платини. За допомогою порівняльного аналізу частоти побічних явищ внаслідок терапії в обох когортах хворих виявлено її значно вищий рівень у групі осіб з НДКРЛ, які отримували осимертиніб + ПХТ. Серед побічних явищ у групі осимертиніб + ПХТ переважали анемія, діарея, нудота, нейтропенія; у групі монотерапії — діарея, пароніхії, сухість шкіри, висип. Інтерстиціальне захворювання легень зареєстровано у 9 пацієнтів (3%) у групі осимертинібу + ПХТ і 10 пацієнтів (4%) у групі монотерапії осимертинібом (усі ступені). Серед найбільш поширених побічних явищ (розвиваються у ≥15% усіх пацієнтів у будь-якій групі) усі побічні ефекти IV ступеня тяжкості в групі осимертинібу + ПХТ спричинені гематологічною токсичністю, яка пов'язана з ХТ. Не зафіксовано поширених побічних ефектів IV ступеня тяжкості в групі монотерапії осимертинібом.

Загальний профіль безпеки був очікуваний та мав тенденцію до покращення. Частота розвитку та ступінь тяжкості побічних явищ були найвищими протягом періоду індукції та поступово знижувалися з часом. У групі, що отримувала осимертиніб + ПХТ, частота побічних ефектів ≥III ступеня тяжкості знизилася на ~50% у діапазоні між 0–3 міс (n=135; 49%) і 3–9 міс (n=62; 24%) дослідження.

В аналізі випадків припинення лікування в клінічному дослідженні через розвиток побічних явищ виявлено, що внаслідок їх множинних проявів, тромбоцитопенії, блювання та ін. терапія препаратами платини остаточно припинялася на початку 4-го циклу, при анемії та пневмонії на 80–90-х днях завершували лікування пеметрекседом, при тромбоцитопенії та пневмонії — осимертинібом.

Доповідач приділив окрему увагу питанню вибору опцій лікування, доступних пацієнтам у групі осимертинібу + ПХТ після прогресування НДКРЛ. У групі осимертинібу + ПХТ 46% (57 зі 123), а в групі монотерапії — 60% (91 зі 151) пацієнтів розпочали 2-гу лінію терапії після прогресування онкопатології при ініціальній терапії.

Наступну частину доповіді присвячено розгляду дослідження LAURA. Наразі стандартом лікування осіб із неоперабельним НДКРЛ III стадії незалежно від статусу *EGFRm* є одночасна хіміопроменева терапія (ОХПТ) на основі платини з подальшою імунотерапією. ОХПТ порівняно з послідовною хіміопроменевою терапією (ПХПТ) підвищує виживаність пацієнтів з місцево-поширеним НДКРЛ насамперед завдяки сильнішому локорегіонарному контролю, але ціною керованого підвищення гострої езофагеальної токсичності. ОХПТ бажано проводити у пацієнтів молодого віку зі збереженим загальним станом і мінімальною кількістю супутніх захворювань. Лише 30–40% усіх хворих підходять для про-

ведення ОХПТ. Натомість ПХПТ призначена для пацієнтів, які не можуть переносити ОХПТ. При цьому, незважаючи на таргетне лікування, прогноз для хворих з неоперабельним НДКРЛ III стадії залишається несприятливим — пацієнти, які отримують ОХПТ, мають 5-річну ЗВ на рівні лише 15–32%. Грунтуючись на викладених фактах, дослідження LAURA має за мету оцінити ефективність та безпеку осимертинібу в якості підтримувальної терапії у осіб з місцево-поширеним неоперабельним НДКРЛ III стадії з *EGFRm*, у яких захворювання не прогресувало під час/після ПХТ на основі препаратів платини.

Початок залучення хворих у дослідження: липень 2018 р., первинний аналіз результатів відбувся в серпні 2022 р.

Дослідження LAURA є рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням III фази, дизайн якого включав скринінг за визначенням *EGFRm* та підтвердженням відповідності, рандомізацію, лікування та спостереження. Хворі на НДКРЛ IIIA / IIIB / IIIC стадії з *EGFRm* (ex19del або L858R) отримували ОХПТ або ПХПТ. Після ХПТ пацієнтів рандомізовано на групи, що отримували осимертиніб чи плацебо у співвідношенні 2:1. Стратифікація проводилася між такими когортами пацієнтів: ОХПТ та ПХПТ, стадія IIIA та стадії IIIB / IIIC, особи монголоїдної та європеїдної раси, осимертиніб та плацебо. Після об'єктивного рентгенологічно виявленого прогресування захворювання відбувалося «розсліплення» осимертинібу, і пацієнти, які отримували осимертиніб, могли продовжувати відкритий прийом препарату.

Нещодавно вперше опубліковані попередні результати дослідження LAURA, які ще мають бути детально проаналізовані.

Початковий вибір терапії — вкрай важливий етап лікування, тому що безпосередньо впливає на прогноз терапії пацієнта. У підсумку, автор доповіді зазначив, що комбінація осимертинібу та ХТ є додатковою лікувальною опцією для ініціальної терапії пацієнтів з НДКРЛ та *EGFRm*, що дозволяє персоналізувати тактику лікування. Комбінація осимертинібу та ХТ порівняно з монотерапією осимертинібом:

- підвищує ВБП у першій лінії терапії;
- є ефективною для всіх підгруп пацієнтів (незалежно від типу мутації *EGFR*, наявності метастазів у ЦНС);
- має керований профіль безпеки (можливість редукції дозування ХТ).

25 травня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти». Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» доцент Я.В. Шпарик представив доповідь на тему «Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного *EGFRm* НДРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA». У сучасній онкології вибір терапії для пацієнтів з НДКРЛ залежить від молекулярно-генетичного тестування. Існують 3 групи хворих та відповідні класи препаратів для лікування метастатичного НДКРЛ: таргетна терапія для 35% усіх пацієнтів з позитивними молекулярно-генетичними маркерами, ХТ або ХТ з імунотерапією для 35% усіх пацієнтів з негативними маркерами, імунотерапія або імунотерапія в комбінації ХТ для PD-L1+ пухлин. Під час доповіді також розглянуто результати досліджень FLAURA, FLAURA2 та LAURA.

New opportunities in first-line therapy of unresectable *EGFRm* NSCLC. Overview of clinical trials FLAURA, FLAURA2, LAURA

On May 25th, a national scientific-practical conference with international participation titled «Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Transition to European Standards» was held. Associate Professor Yaroslav Shparyk, Head of the Chemotherapy Department at the Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center, presented a report on «New Opportunities in the First-Line Therapy of Unresectable *EGFRm* NSCLC. Overview of Clinical Trials FLAURA, FLAURA2, LAURA.» In modern oncology, the choice of therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) depends on molecular genetic testing. There are three groups of patients and corresponding classes of drugs for the treatment of metastatic NSCLC: targeted therapy for 35% of patients with positive molecular genetic markers, chemotherapy or chemotherapy with immunotherapy for 35% of patients with negative markers, and immunotherapy or immunotherapy with chemotherapy for PD-L1+ tumors. The report also reviewed the results of the FLAURA, FLAURA2, and LAURA studies.

Key words: lung cancer; NSCLC; *EGFRm*; osimertinib; FLAURA; FLAURA2; LAURA.

Ера «таргетів» у стратегії лікування резектабельного НДКРЛ. Від ADAURA до NeoADAURA...

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32783

Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти», яка відбулася 25 травня 2024 р. у Конгресно-виставковому центрі «Парковий», м. Київ, запам'яталася учасникам заходу низкою актуальних та ґрунтовних доповідей, серед них — лекція Олександра Анатолійовича Суховерши, доктора медичних наук, онкоторакального хірурга, доцента кафедри онкології та медичної радіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, на тему «Ера «таргетів» у стратегії лікування резектабельного НДКРЛ. Від ADAURA до NeoADAURA». Автор зазначив, що результати дослідження NeoADAURA не є зареєстрованими, тому призначені не для застосування осимертинібу в Україні, а виключно для використання в науковій діяльності.

Ключові слова: рак легень; НДКРЛ; EGFRm; осимертиніб; ADAURA; NeoADAURA.

Відомо, що, попри значний прогрес у розвитку нових терапевтичних підходів, ситуація щодо захворюваності та смертності від раку легень в Україні (2021–2022 рр.) залишається складною, а саме: рак цієї локалізації посідає 1-ше місце за смертністю (15%) та 3-тє — за поширеністю (10%) серед усіх злоякісних новоутворень у загальній популяції. Рак легень посідає 1-ше місце за поширеністю (16%) та смертністю (23%) серед усіх видів онкопатології у чоловіків. Крім того, 74% усіх випадків уперше діагностованого раку легень належать до III–IV стадій; морфологічно (за допомогою гістології та/або цитології) підтверджений діагноз у 66,9% усіх випадків, гістологічно лише 58,4%. При цьому 42% усіх пацієнтів охоплено спеціальним лікуванням, лише хірургічним — 7,5%, комплексним та комбінованим — 7,2%. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні цієї локалізації останніми десятиріччями, 53,8% усіх пацієнтів не проживають й року з моменту встановлення діагнозу. В Україні у 2021 р. зареєстровано 10 432 нових випадків та 7637 смертей від онкопатології легень.

EGFR-позитивний рак належить до «драйверних» форм раку легень. Він характеризується особливостями молекулярної біології, підвищеною агресивністю перебігу, ранньою генералізацією з частим метастазуванням у головний мозок, хіміо- та імунорезистентністю, але цей рак є чутливим до таргетної терапії.

З цієї причини вкрай важливими є результати таких досліджень, як ADAURA, що присвячене таргетній терапії резектабельних форм EGFR-позитивного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ).

Доповідач представив детальний аналіз дизайну та результатів дослідження ADAURA щодо застосування осимертинібу в якості ад'ювантної хіміотерапії (АХТ) EGFR-позитивного НДКРЛ. Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження III фази охоплювало пацієнтів з IB, II, IIIA стадіями після радикальних операцій, які отримували або не отримували ад'ювантну ХТ.

Основними критеріями включення в дослідження були вік >18 років (Японія / Тайвань >20); функціональний статус за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 0/1; підтверджений первинний непоширений НДКРЛ з EGFRm ex19del/L858R; візуалізація головного мозку, якщо її не було виконано до операції; повна резекція з негативними краями; максимальний інтервал між хірургічним втручанням і рандомізацією — 10 тиж без АХТ, 20 тиж — з АХТ. Передбачено стратифікацію за стадією (IB порівняно з II та IIIA), EGFRm (ex19del порівняно з L858R), расою (монголоїдна порівняно з немонголоїдною). Рандомізація проведена у співвідношенні 1:1 (N=682) на групи, одна з яких отримувала осимертиніб 80 мг 1 р/добу, інша — плацебо. Запланована тривалість лікування — 3 роки. Пацієнти отримували осимертиніб або плацебо протягом 3 років або до рецидиву захворювання, або до виконання критерію для припинення

терапії. Дослідження могло розсліплюватися через досягнення бажаного рівня ефективності. Після розсліплення дослідження вважалося завершеним, і всі пацієнти були на етапі подальшого спостереження щонайменше 1 рік.

Зафіксовано, що виживаність без ознак захворювання (ВБООЗ) на 24 міс спостереження при застосуванні осимертинібу в комплексі з АХТ перевищила таку при застосуванні плацебо, тоді як без АХТ — лише на 31%. За даними ADAURA, у результаті застосування осимертинібу 4-річна ВБООЗ хворих на рак легень IB стадії захворювання становила 80%, II стадії — 75%, IIIA стадії — 66%, у групі плацебо — 60, 43 і 16% відповідно. У когорті осимертинібу 11% усіх пацієнтів мали рецидиви проти 46%, більшість рецидивів були локальними / регіональними проти більшості віддалених, 38% хворих мали метастатичні рецидиви проти 61% усіх осіб у групі плацебо.

При цьому в обох порівнянних групах центральна нервова система (ЦНС) була найбільш частою екстраторакальною локалізацією рецидиву. Відомо, що стандартна ХТ в ад'ювантному режимі при лікуванні НДКРЛ не знижує ризик поширення метастазів у ЦНС, тоді як дослідження ADAURA встановлює, що осимертиніб у складі ад'ювантної терапії попереджає розвиток метастазів у ЦНС. Так, протягом 3 років прийому осимертинібу 97% усіх пацієнтів з НДКРЛ з EGFRm II/IIIA стадій не мали рецидиву в ЦНС після радикальної операції.

З доказової бази ад'ювантного лікування інгібіторами тирозинкінази (tyrosine kinase inhibitor — TKI) EGFR впливає, що покращення ВБООЗ не корелює з підвищенням показника загальної виживаності (ЗВ) при терапії TKI I–II покоління. Так, за допомогою метааналізу ВБООЗ у 6 рандомізованих дослідженнях, проведеного у 2019 р., в яке залучено пацієнтів з НДКРЛ з EGFRm, виявлено зниження ризику розвитку рецидиву на 48% при застосуванні TKI EGFR I–II покоління, тоді як різниця у ЗВ цих пацієнтів є статистично недостовірною. Зниження ризику розвитку рецидиву захворювання залежить від часу / послідовності ад'ювантної терапії TKI EGFR. Так, ад'ювантна TKI EGFR замість ХТ знижує ризик розвитку рецидиву на 57%, а TKI EGFR після ад'ювантної ХТ — на 38%.

У цьому контексті доповідач підкреслив, що дослідження ADAURA дає можливість переосмислити парадигму ад'ювантного лікування НДКРЛ. У дослідженнях ADAURA доведено, що ад'ювантна терапія осимертинібом є високоєфективним та інноваційним практичним методом лікування для хворих зі стадіями IB / II / IIIA EGFRm НДКРЛ після повної резекції пухлини. Створення та застосування таргетних препаратів сприяло вагомим досягненням у лікуванні метастатичного НДКРЛ.

Попри зазначені успіхи, при нерезектабельному НДКРЛ відмічалася відсутність прогресу в ад'ювантній терапії протягом 15 років.

Осимертиніб — перший таргетний препарат, який рекомендовано в якості ад'ювантної терапії резектабельного НДКРЛ з EGFRm. Важливим підходом у дослідженні ADAURA є моделювання віддалених результатів 3В у пацієнтів з II–IIIА стадіями НДКРЛ. Наразі модель дозволила передбачити, що хворі, які отримували осимертиніб в якості ад'ювантної терапії, довше перебуватимуть у стані «без захворювання», ніж пацієнти в групі плацебо, що має сприяти зафіксовано довгостроковій ВБОЗ та 3В при ад'ювантному лікуванні осимертинібом порівняно з плацебо. У перспективі в готових даних ADAURA фіксуватиметься інформація про фактичні віддалені результати після ад'ювантного лікування осимертинібом при НДКРЛ стадій ІВ–IIIА. Так, ВБОЗ осіб з НДКРЛ EGFRm II/IIIА стадій на момент первинної кінцевої точки спостереження (72 міс) у групі осимертинібу досягла 65,8 міс, у групі плацебо — лише 21,9 міс; медіана періоду подальшого спостереження (готові дані) становила 44,2 та 19,6 міс відповідно.

Важливою частиною дослідження ADAURA є детальний аналіз побічних явищ, які мають будь-який причинно-наслідковий зв'язок із терапією (>10% усіх пацієнтів). Кількість хворих, які отримували лікування осимертинібом, становила 223 (66%), плацебо — 142 (41%), при цьому середня загальна тривалість застосування препарату досягла 35,8 міс (0–38) та 25,1 міс (0–39) відповідно, попри те, що в групі осимертинібу зареєстровано значно вищу частоту розвитку побічних явищ.

Наступну частину лекції доповідач присвятив дослідженню NeoADAURA, в якому вивчалася індукційна таргетна терапія резектабельних форм EGFRm НДКРЛ. Також доповідач зазначив, що світова медична спільнота очікує на оприлюднення попередніх результатів дослідження NeoADAURA на найближчих світових онкологічних конгресах.

Далі доповідач представив на розгляд аудиторії клінічний випадок із власної практики. Жінка С., 1961 р.н., при обстеженні в березні 2021 р. виявлено пухлину у верхній частці лівої легені розміром 50×37 мм, з медіастинальною лімфаденопатією (зони 4L і #5), також відмічалися дрібновогнищеві тіні в обох легенях (2–4–5 мм). Діагноз верифіковано шляхом трансторакальної трепан-біопсії: аденокарцинома ацинарної будови, з мутацією в 19ex гена *EGFR* та PD-1L 60%. Хворій призначено курс індукційного таргетного лікування ІТК EGFR — гефітиніб (250 мг/добу — 4 міс). У подальшому у зв'язку з розвитком дерматологічної токсичності II ступеня — ІТК EGFR 3-го покоління (осимертиніб у дозі 80 мг/добу). Протягом лікування осимертинібом серйозних побічних ефектів не зареєстровано. За результатами контрольного КТ-обстеження від 27.10.2022 р. відмічена суттєва позитивна динаміка: пухлина в/ч лівої легені зменшилася до розміру 35×18×28 мм (–36% за RECIST 1.1.), відсутня значуща медіастинальна лімфаденопатія та дрібновогнищеві тіні в легенях. Хворій 16.11.2022 р. виконано радикальну операцію: торакотомія зліва, верхня лобектомія з медіастинальною лімфаденектомією. При операційній ревізії виявлено: пухлина знаходиться в прикореневій зоні верхньої частки, розміром <2 см у діаметрі з вираженим фіброзом у навколишній легеневої тканині. Відповідно до патоморфологічного дослідження встановлено високий ступінь пошкодження пухлини (II ступеня, в окремих ділянках — III–IV ступеня лікувального патоморфозу). Морфологічні зміни в пухлині після індукційної таргетної терапії виявили особливості терапевтичного «таргетного» патоморфозу. Гістологічна картина відповіді пухлини на лікування характеризувалася наявністю ділянок ушкоджень різного ступеня тяжкості. Відмічалася гетерогенність клітинного складу резидуальної пухлини, що не відповідає традиційним уявленням про хіміотерапевтичний патоморфоз онкопатології. Встановлено формування полів з альвеолярним патерном і дуже низькою (3–4%) проліферативною активністю. Подібні зміни відомі як «індукована терапією адаптація» і «еволюція

раку легень». Виявлена відсутність експресії EGFR в епітелії резидуальної пухлини може свідчити про значне інгібування мутантного рецептора внаслідок терапії інгібіторами EGFR, що зумовлює зниження проліферативної активності пухлини, формування ділянок ушкоджень різного ступеня тяжкості, зменшення об'єму новоутворення. Хворій проведено 4 курси ад'ювантної ПХТ (карбоплатин — пеметрексед). Керуючись доповненнями до Консенсусу Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) щодо ад'ювантної терапії, таргетне лікування осимертинібом у дозі 80 мг/добу продовжене. При контрольному обстеженні через 12 міс після операції ознак прогресування не відмічено.

У продовженні своєї доповіді автор зазначив, що в дослідженні ADAURA при застосуванні осимертинібу в ад'ювантній терапії зафіксовано статистично та клінічно значуще підвищення 5-річної 3В та зниження ризику смерті на 51% порівняно з плацебо серед пацієнтів EGFRm НДКРЛ ІВ–IIIА стадій патології. Спираючись на викладені факти, доповідач представив до уваги слухачів детальну схему шляху хворого на ранній стадії резектабельного НДКРЛ — від первинного біотестування, неoad'ювантної/ад'ювантної терапії і до періоперативного лікування, окремо зупинившись на Консенсусі NCCN щодо неoad'ювантної терапії пацієнтів з НДКРЛ:

1. Пацієнтам із резектабельним НДКРЛ II–IIIА стадій (без чутливої мутації) перед операцією можна розглянути призначення неoad'ювантної імунотерапії поєднано з ХТ подвійної платини або тільки ХТ подвійною платиною. Перевага надається імунотерапії неoad'ювантом поєднано з платиновмісною ХТ (категорія 2А).

2. Для пацієнтів із потенційно резектабельним місцево-поширеним НДКРЛ показана комбінована неoad'ювантна імунотерапія з платиновмісною ХТ, неoad'ювантною одноагентною імунотерапією або тільки платиновмісна ХТ. Необхідно також розглянути ступінь зменшення пухлинного вогнища та оцінити необхідність хірургічного втручання (категорія 2А).

3. Рекомендована кількість циклів неoad'ювантної імунотерапії становить 2–4, при цьому кожні 2 цикли проводять оцінку для складання планів подальшого лікування. Необхідне передопераційне встановлення стадії та оцінка ефективності терапії (категорія 2А).

4. Рекомендується розгляд усіх пацієнтів із НДКРЛ III стадії на мультидисциплінарному онкологічному консилиумі (МДК) (категорія 2А).

На прикладі клінічного випадку з власної практики доповідач навів алгоритм використання наведених доповнень Консенсусу. Первинне звернення хворої відбулося в березні 2021 р. У березні–квітні 2021 р. — морфо-молекулярна верифікація діагнозу, у результаті якої виявлено НДКРЛ EGFRm 19ex і PD-1L 60%. У липні–жовтні 2021 р. — перша лінія таргетної терапії ТКІ 1-го покоління (4 міс), яку відмінено через розвиток побічних явищ. При цьому зафіксовано стабілізацію і частковий регрес пухлини. З листопада 2021 р. до серпня 2022 р. хвора отримувала таргетну терапію осимертинібом впродовж 11 міс, після якої відмічений регрес новоутворення на 36%. 16.01.2022 р. проведено оперативне втручання (верхня лобектомія ліворуч з медіастинальною лімфаденектомією). Надалі пацієнтці проведено 4 курси ад'ювантної ПХТ (карбоплатин + пеметрексед), і з 10.02.2023 р. вона отримує осимертиніб. Загальна тривалість терапії становить 38 міс.

«Прикладна» молекулярна діагностика для НДКРЛ знаходиться у стані активного розвитку та поповнення інформативної бази. На сьогодні в аденокарциномах 860 пацієнтів з НДКРЛ ідентифіковано низку потенційних клінічних онкогенних драйверних мутацій, при цьому вивчено >300 онкогенів. Мутації виявлені у 86,9% таких пацієнтів. Додаткові драйверні мутації виявлені у 68% «pan-negative» аденокарцином. Серед них 36% — це потенційні мішені для зареєстрованих

таргетних препаратів, 32% — потенційні мішені для таргетних лікарських засобів, що вивчаються в клінічних дослідженнях.

Продовжуючи тему, доповідач навів дані, що за результатами метааналізу, проведеного у 2023 р., під час проведення ад'ювантної таргетної терапії TKI EGFR I–III покоління при резектабельному НДКРЛ встановлено достовірне підвищення показника ЗВ (відношення ризиків (hazard ratio — HR) = 0,49; 95,03% довірчий інтервал (ДІ) 0,34–0,70, $p < 0,001$). TKI EGFR зарекомендували себе як допоміжне лікування пацієнтів з резектованим НДКРЛ, що містить мутацію *EGFR*.

Так, новоутворення легень з «драйверними» мутаціями — особливий тип пухлин, які схильні до підвищеної агресивності клінічного перебігу, раннього метастазування в головний мозок, резистентністю до хіміо- та імунотерапії, та, разом з тим, високою чутливістю до таргетної терапії TKI EGFR. Застосування TKI EGFR 3-го покоління в терапії метастатичних форм НДКРЛ з EGFRm має переваги як перед цитотоксичною ПХТ, так і TKI EGFR 1–2 поколінь, та є варіантом вибору в першій лінії терапії. Зі свого боку, ад'ювантна таргетна терапія розглядається як ефективний метод підвищення результатів лікування хворих з НДКРЛ ІВ–ІІА стадій з мутацією EGFR. Можливості таргетної терапії в неoad'ювантному режимі для резектабельного НДКРЛ з EGFRm вивчаються в межах клінічних досліджень. У результатах великих рандомізованих досліджень та метааналізів виявлено статистично значущу перевагу у ЗВ (~5% через 5 років) хворих з резектованим НДКРЛ ІІ–ІІІ стадій захворювання при проведенні ад'ювантної ПХТ.

Доповідач детально зупинився на перевагах періопераційної системної терапії, яка має потенціал щодо зменшення розміру пухлини, лікування ранніх мікрометастазів, неoad'ювантної та ад'ювантної терапії, підвищення ймовірності успішного остаточного лікування, попередження розвитку рецидивів, підвищення частоти проведення мінімально

інвазивної хірургії та зменшення — розширеної, можливості оцінити сурогатні кінцеві точки як ранні індикатори ЗВ, лікування мікрометастазів, можливості персоніфікації лікувальних потреб пацієнта. На сьогодні результати молекулярно-генетичного тестування можуть суттєво вплинути на вибір терапії.

Наприкінці доповідач розглянув практичні аспекти підходів до лікування НДКРЛ, зокрема КТ-динаміку змін первинної пухлини та медіастинальних лімфатичних вузлів у процесі таргетної терапії, характер, поширеність та локалізацію рецидивів захворювання після хірургічного втручання, підходи до лікування НДКРЛ залежно від стадії.

The era of «targets» in the treatment strategy of resectable NSCLC: from ADAURA to NeoADAURA...

The National scientific and practical conference with international participation «Diagnosis and treatment of lung cancer. Transition to European standards» held on May 25, 2024, at the «PARKOVY» congress and exhibition center in Kyiv, was memorable for the participants due to a series of relevant and substantial presentations. Among them was a lecture by Oleksandr Anatoliyovych Sukhoversha, doctor of medical sciences, oncothoracic surgeon, associate professor of the Department of oncology and medical radiology at the State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,» Dnipro, on the topic «The Era of “Targets” in the Treatment Strategy of Resectable NSCLC: from ADAURA to NeoADAURA». The author noted that the presented data of NeoADAURA the study are not registered and therefore are not intended for the application of osimertinib in Ukraine but exclusively for use in scientific research.

Key words: lung cancer; NSCLC; EGFRm; osimertinib; ADAURA; NeoADAURA.

Сучасні аспекти діагностики та лікування раку нирки II–III стадій

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32426

Останніми десятиріччями відмічається підвищення частоти виявлення раку нирки в багатьох країнах світу, що може бути пов'язано з покращенням методів діагностики захворювання та зростанням уваги науковців до цього типу новоутворень. У межах сателітного симпозиуму «Відправ рак у нокаут» Міжнародної науково-практичної конференції «СОУУ–2024. Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» першу доповідь представив провідний науковий співробітник Державного некомерційного підприємства (ДНП) «Національний інститут раку», доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський, який розповів про нову класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) 2022 р., яка може бути основою для поліпшення прогнозу перебігу раку нирки та розвитку більш персоналізованих та молекулярно обґрунтованих методів терапії онкопатології в майбутньому. Професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідувач відділення урології Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В.І. Шаповала, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін у своїй доповіді висвітлив тактику лікування пухлини нирки II–III стадій залежно від імовірності розвитку рецидиву. Особливу увагу доповідач зосередив на тому, що в результаті дослідження KEYNOTE-564 за участю пацієнтів з нирково-клітинною карциномою (НKK) та підвищеним ризиком розвитку рецидиву після операції встановлено суттєву перевагу застосування інгібітора PD-1 (пембролізумабу) в ад'ювантному режимі щодо показника безрецидивної виживаності (БРВ) та загальної виживаності (ЗВ), що є величезним проривом у лікуванні осіб з НKK. Так, у межах сателітного симпозиуму «Відправ рак у нокаут» Міжнародної науково-практичної конференції «СОУУ–2024. Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» зроблено акцент на значенні гістологічної будови новоутворення нирки в прогнозі перебігу НKK, а також на сучасних можливостях ад'ювантної терапії онкопатології.

Ключові слова: нирково-клітинний рак; хірургічне лікування; ад'ювантна терапія; пембролізумаб; метастазування; прогноз.



Останніми десятиріччями відмічається підвищення частоти виявлення раку нирки в багатьох країнах світу, що може бути пов'язано з покращенням методів діагностики захворювання та зростанням уваги науковців до цього типу раку. Так, за ініціативи ДНП «Національний інститут раку», ГО «Спілка онкоурологів України» (СОУУ), Центру сучасної урології, Українського медичного

міждисциплінарного альянсу «Хелсхаб» 19–20 квітня 2024 р. в Києві проведено Міжнародну науково-практичну конференцію «СОУУ–2024. Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» у змішаному форматі. У межах заходу окрему увагу варто приділити сателітному симпозиуму «Відправ рак у нокаут», першу доповідь якого присвячено епідеміології, діагностичним модальностям та значенню гістологічної будови пухлини нирки для прогнозу перебігу НKK, яку висвітлив провідний науковий співробітник Національного інституту раку, доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

Згідно з даними L. Bukavina та співавт. (2022) країни Північної Америки, Європи, Австралії та Нової Зеландії належать до країн, в яких фіксується найвищий рівень захворюваності на рак нирки. Щорічно в Україні реєструють близько 4000 нових випадків раку нирки, при цьому у чоловіків ця онкопатологія виявляється частіше. У розвитку цього захворювання важливу роль відіграють модифіковані фактори ризику, а саме наявність ожиріння, артеріальної гіпертензії, хронічної ниркової недостатності, цукрового діабету, куріння та чинники навколишнього середовища. Іншими факторами підвищеного ризику захворюваності на рак нирки є вік, чоловіча стать, етнічна приналежність, наявність генетичної схильності до онкопатології та ін. У 2022 р. ВОЗ ухвалено нову гістологічну класифіка-

цію нирково-клітинних пухлин, згідно з якою виділяють світлоклітинну НKK, мультифокальну кістозну ниркову неоплазію, папілярні аденоми та НKK, онкоцитому, хромофобну НKK, інші онкоцитарні пухлини нирки, карциному зі збиральних трубочок, світлоклітинну папілярну пухлину, муцинозну тубулярну та веретенноклітинну карциному, тубулокістозну НKK, еозинофілну солідну та кістозну НKK (папілярну НKK), метанефричну аденому, змішану епітеліальну та стромальну пухлину, епітеліоїдну ангіоміоліпому, класичну ангіоміоліпому. Додатково до цієї групи належить група молекулярно визначених НKK, таких як НKK з транслокацією *TTF3*, ампліфікацією *TTFB*, транслокацією *TTFB*, транслокацією *ALK*, мутацією *ELOC* та *SMARCB1*-дефіцитну, *FH*-дефіцитну та *SDHB*-дефіцитну.

Згідно з даними Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) майже при всіх стадіях пухлин нирки показаним є хірургічне втручання, серед яких частіше перевагу надають органозберігаючим втручанням та максимальному досягненню відсутності ішемічних порушень при їх проведенні, оскільки розвиток ішемії може викликати зниження функції нирок та спричинити розвиток хронічної ниркової недостатності.

В основі діагностики ниркових утворень лежить проведення ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) 3 зон з контрастом або магнітно-резонансної терапії (МРТ). За наявності показань можна виконати остеосцинтиграфію, МРТ головного мозку чи біопсію. У випадку підозри наявності уротеліальної карциноми хворому слід провести цистоскопію, візуалізацію верхніх сечових шляхів та в разі потреби — біопсію. При множинних пухлинах нирок у пацієнтів молодого віку варто розглянути виконання генетичних досліджень. У Національному інституті раку широко використовують нефрометрію з метою кількісної оцінки пухлини нирки, адже такі розрахункові системи, як RENAL, PADUA та C-індекс допомагають стандартизувати оцінку новоутворення та покращити клінічне та анатомічне рапортування у випадку, коли слід оцінити хірургічну складність проведення оперативного втручання в різних когортах пацієнтів. Сьогодні проводиться також валідація розрахункової системи Національного

інституту раку України — NCIU, за допомогою якої можна визначити показання до проведення резекції нирки чи нефректомії на основі оцінки локалізації пухлини та об'єму залишкової функціонуючої паренхіми нирки. У випадку, якщо об'єм залишкової паренхіми нирки становить більше ніж 50%, потрібно розглянути проведення органозберігаючого оперативного втручання.

Проведення біопсії з метою гістологічної характеристики пухлини слід розглядати у випадку, коли її виконання може вплинути на клінічне рішення щодо лікування. Виконання біопсії показане при доброякісній або злоякісній пухлині (онкоцитомі або НКК), або індолентній, або високоагресивній пухлині. Проте біопсія не відіграє ролі у стадіюванні новоутворення, адже при її проведенні враховуються результати методів візуалізації, які не містять достатньої інформації про гістологічну будову пухлини нирки. У результатах дослідження С. Choudhary та співавт. (2009) зафіксовано, що проведення гістологічної оцінки за даними КТ не є надійним інструментом диференційної діагностики між онкоцитомою та НКК. А.В. Rosenkrantz та співавт. (2010) зазначають, що МРТ не є надійним інструментом диференційної діагностики між гістологічними підтипами раку нирки, тому сьогодні біопсія залишається стандартом гістологічної діагностики пухлин нирки. У даних системного аналізу А. Volpe (2012) відмічено, що рівень конкордантності результатів біопсії пухлини перед операцією з отриманими даними гістологічного матеріалу в післяопераційний період становить 90,2%, а при маленьких пухлинах нирки — 96%. Особливостями маленьких пухлин нирки є те, що їх розмір є меншим, ніж 4 см у діаметрі, більшість з них є доброякісними, при цьому вони ростуть повільно (4–8 мм для НКК) та рідко метастазують. У результатах досліджень I.S. Gill та співавт. (2007), R.E. Link та співавт. (2005), R. Venkatesh та співавт. (2006), В.М. Benway та співавт. (2010) і Н. Zargar та співавт. (2014) зафіксовано, що при середньому розмірі пухлини <3 см відсоток доброякісності патології сягає 35%. В аспекті діагностики доброякісних та злоякісних пухлин нирки окреме місце за даними дослідження В.М. Shuch та співавт. (2023) належить ⁸⁹Zr-DFO-гірентуксимабу, в основі якого знаходиться поєднання слаборадіоактивної молекули під назвою «цирконій (Zr)⁸⁹» із гірентуксимабом (антитілом, що зв'язується з ферментом карбоангідразою IX). ⁸⁹Zr-DFO-гірентуксимаб зв'язується з карбоангідразою IX у ракових пухлинах нирки та може допомогти провести диференційну діагностику між раком нирки та нормальною тканиною органа. У дослідження III фази Zircop залучено пацієнтів, яким заплановано часткову нефректомію протягом 90 днів, проте за 10 днів до операції вони отримували ⁸⁹Zr-DFO-гірентуксимаб з подальшим проведенням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)/КТ через 5 днів. У результатах дослідження виявлено, що середня чутливість методу становила 85,5%, а середня точність — 86%, що свідчить про перспективи цього методу діагностики в ідентифікації раку нирки (Shuch В.М. et al., 2023). Проте в українських реаліях доступним методом діагностики є біопсія, яка має низку недоліків, таких як інвазивність процедури, гетерогенність пухлини та потенційний «вихід» пухлинних клітин (перехід зі стану спокою до активної колонізації вторинних сайтів).

Отже, нова класифікація ВООЗ 2022 р. є високим стандартом класифікації раку нирки, що може бути основою для розвитку більш персоналізованих та молекулярно обґрунтованих методів терапії пухлин нирки в майбутньому, що може покращити прогноз для пацієнтів та забезпечити більш ефективне лікування. Крім того, хірургія сьогодні залишається активним методом терапії раку нирки з акцентом на малоінвазивність, проте цей підхід може змінитися в майбутньому з появою нових технологій та методів лікування.

Професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідувач відділення урології Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В.І. Шаповала, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін висвітлює тему тактики лікування раку нирки II–III стадій залежно від імовірності розвитку рецидиву.



Протягом попередніх років ризик розвитку метастазів при НКК становив 30%, проте сьогодні цей показник становить 12–16% (Siegel R.L. et al., 2020). Проведення таргетної та імунотерапії сприяло значному підвищенню показників ЗВ пацієнтів з метастатичним НКК (мНКК). Станом на 2005 р. медіана ЗВ при проведенні таргетної терапії не перевищувала 1 року, проте сьогодні в процесі проведення комбінованої терапії (інгібіторами тирозинкінази (ІТК) та інгібіторами імунних контрольних точок (ІКТ)) цей показник сягає 5 років, що свідчить про досягнення прогресу в лікуванні мНКК (Motzer R.J. et al., 2002; Motzer R.J. et al., 2022). Проте однією з проблем терапії таких хворих є те, що більшість з них не відповідають на первинну терапію, а також те, що у них часто розвивається резистентність до лікування (Psutka S., 2024). Із цієї причини терапія мНКК потребує інтенсифікації та залишається складним і невирішеним питанням. Однак існує сучасний підхід у веденні пацієнтів з НКК, який полягає в превенції розвитку метастазів шляхом проведення ад'ювантної терапії, яка призначається після проведення радикальної операції, метою якої є ліквідація віддалених мікрометастазів, що дозволяє підвищити рівні БРВ та ЗВ хворих, а в ідеалі — досягти їх повного одужання. Наразі відомо, що метастазування після оперативного втручання виникає у близько 30% (95% довірчий інтервал (ДІ) 20–50%) усіх пацієнтів з НКК (Siegel R.L. et al., 2020). Згідно з даними N. Chowdhury та співавт. (2020) 5-річна канцер-специфічна виживаність осіб з I та II стадіями хвороби за Міжнародною класифікацією стадій злоякісних новоутворень TNM становить 93%, зі стадією III — 71% та стадією IV — 14% відповідно, що пов'язано з тим, що у близько 40% усіх пацієнтів після хірургічного лікування фіксується рецидив захворювання. Такий відносно підвищений ризик метастазування після операції свідчить про те, що у багатьох осіб з локалізованою НКК під час нефректомії вже може бути наявна мікрометастатична патологія. Незважаючи на початкову неметастатичну стадію НКК, значна кількість хворих, у яких розвивається прогресування після виконання нефректомії, підтверджує потребу в призначенні ад'ювантної терапії (Chowdhury N. et al., 2020). У всьому світі проведено 5 рандомізованих контрольованих досліджень III фази щодо ролі ІТК в ад'ювантному лікуванні, які надали суперечливі результати щодо підвищення рівня БРВ. У жодному з цих досліджень не виявлено переваг щодо ЗВ (Chowdhury N. et al., 2021). Проте єдиним дослідженням, в якому представлено статистично значуще підвищення медіани БРВ без переваг щодо показника ЗВ, стало дослідження S-TRAC, результати якого опубліковані у 2016 р. В отриманих даних дослідження встановлено, що сунітиніб може бути варіантом ад'ювантної терапії у пацієнтів групи підвищеного ризику розвитку рецидиву НКК після нефректомії. Сучасним напрямком ад'ювантної терапії НКК є прийом ІКТ, у досвіді застосування яких зафіксовано їх ефективність та сприятливий профіль без-

пеки в лікуванні пацієнтів з первинною онкопатологією, а також у випадку рефрактерності НКК до таргетної терапії антагоністами тканинного ендотеліального фактора росту. Усе це сприяло ініціюванню вивчення цих лікарських засобів як потенційних ад'ювантних агентів, механізм дії яких полягає в очищенні організму людини від циркулюючих пухлинних клітин або мікрометастатичних депозитів завдяки посиленню імунної відповіді на пухлину шляхом блокади рецептора PD-1 або ліганда рецептора PD-L1.

Вивчення ад'ювантної терапії проводилося у 5 дослідженнях, з яких 1 є не завершеним. Проте з 4 завершених клінічних досліджень успішним було тільки 1 — KEYNOTE-564, яке охоплювало пацієнтів з НКК з підвищеним ризиком розвитку рецидиву та наявністю/відсутністю попередньої метастазектомії. Учасників дослідження рандомізовано в групу прийому пембролізумабу в дозі 200 мг внутрішньовенно 1 р/3 тиж чи групу отримання плацебо (Choueiri T.K. et al., 2021). Лікування тривало до 1 року або розвитку рецидиву захворювання чи неприйнятних проявів токсичності. Первинною кінцевою точкою була БРВ за оцінкою дослідника та вторинною — ЗВ та безпека. Учасників дослідження розподілено в групи ризику прогресії патології. У дослідження залучені хворі з різним ризиком прогресування, а саме пацієнти з помірно підвищеним ризиком, хворі з підвищеним ризиком та учасники, в яких не виявлено ознак захворювання після повної резекції первинної пухлини, проте відмічався розвиток метастазів у м'якій тканині в період ≤ 1 року після нефректомії. До групи помірно підвищеного ризику належали пацієнти з pT2 N0 G4 та наявністю або відсутністю саркоматоїдного компонента, а також хворі зі стадією патології pT3 N0 та будь-якою гістологічною градацією. У групу підвищеного ризику залучали осіб зі стадією pT4 N0 з будь-якою гістологічною градацією або пацієнтів з будь-якою T-стадією та наявністю лімфатичних метастазів. До 3-ї групи належали хворі з M1 NED, в яких не виявлено ознак онкопатології після повної резекції первинної пухлини, проте фіксувався розвиток метастазів у м'якій тканині в період ≤ 1 року після нефректомії. Більшу частку пацієнтів у дослідженні становили пацієнти групи помірно підвищеного ризику. При 1-му проміжному аналізі встановлено переваги пембролізумабу щодо показника БРВ порівняно з плацебо в групі осіб помірно підвищеного чи підвищеного ризику розвитку рецидиву НКК після нефректомії з або без резекції метастатичних вогнищ (БРП через 24 міс становила 77,3% у групі пембролізумабу проти 68,1% у групі плацебо; відношення ризиків (BR) 0,68; 95% ДІ 0,53–0,87; $p=0,002$) (Choueiri T. et al., 2021). При другому проміжному аналізі (період спостереження становив 30 міс) тенденція щодо переваг пембролізумабу щодо показника БРВ порівняно з плацебо зберігалася (BR 0,63; 95% ДІ 0,50–0,80) (Powles T. et al., 2023) (рис. 1).

При підгруповому аналізі переваги пембролізумабу щодо показника БРВ фіксували в усіх 3 групах ризику. Крім того, ризик розвитку рецидиву або смерті був нижчим на 50% у європейської раси учасників. Цього року отримано результати 3-го проміжного аналізу (медіана періоду спостереження становила 57 міс) щодо показника ЗВ, в якому було показано, що пембролізумаб є першим препаратом ад'ювантної терапії, який продемонстрував переваги ЗВ при НКК (BR 0,62; 95% ДІ 0,44–0,87; $p=0,005$). Рівень ЗВ через 48 міс становив 91,2% у групі пембролізумабу порівняно з 86,0% у групі плацебо, а також в усіх підгрупах дослідження (Choueiri T.K. et al., 2024) (рис. 2).

Встановлено також підвищення рівня БРВ, що відповідало всім попереднім проміжним аналізам (BR 0,72; 95% ДІ 0,59–0,87). Крім того, цей препарат є першим ІКТ, який в ад'юванті підвищує показник виживаності при будь-якій пухлині сечостатевої системи. У результаті

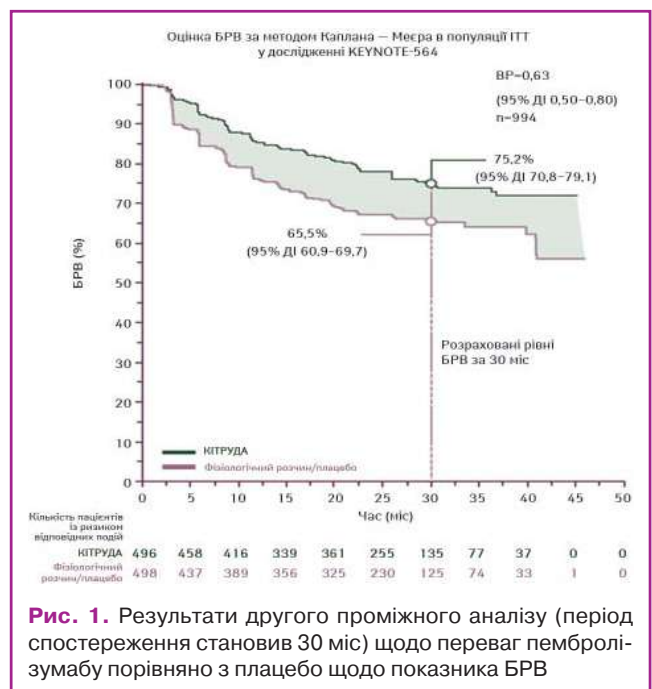


Рис. 1. Результати другого проміжного аналізу (період спостереження становив 30 міс) щодо переваг пембролізумабу порівняно з плацебо щодо показника БРВ

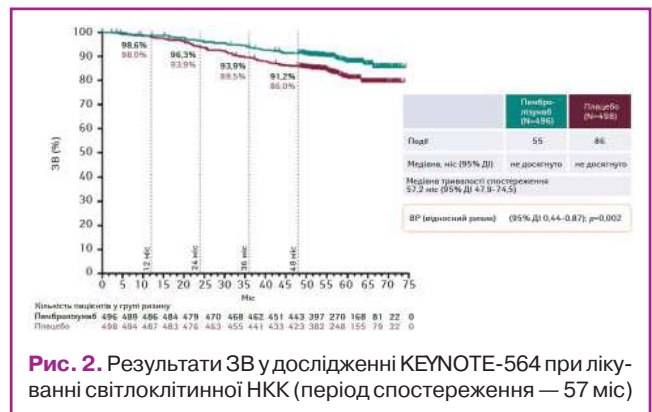


Рис. 2. Результати ЗВ у дослідженні KEYNOTE-564 при лікуванні світлоклітинної НКК (період спостереження — 57 міс)

дослідження також виявлено, що побічні ефекти (ПЕ) ІІ–ІV ступенів траплялися у 19% усіх випадків та тільки у 8% усіх пацієнтів відмічалася необхідність прийому кортикостероїдів.

Так, ад'ювантний прийом пембролізумабу значно підвищує рівень ЗВ хворих порівняно з плацебо у осіб з підвищеним ризиком розвитку рецидиву після операції, що включає зниження ризику смерті на 38% та підвищення показника виживаності у ключових групах ризику. Проте фундаментальним аспектом ад'ювантної терапії є виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку рецидиву, які можуть отримати максимальну користь від неї, щоб позбавити хворих з низьким ризиком від несприятливих ефектів такого лікування. Відбір пацієнтів для проведення ад'ювантної терапії є непростим завданням. Відомо, що такі прогностичні інструменти, як стадія за класифікацією TNM, функціональний статус за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) та розмір новоутворення, є цінними прогностичними інструментами в оцінці ефективності ад'ювантної терапії, проте їх точність обмежена (Hyung L. et al., 2004; Zisman A. et al., 2001). З метою підвищення точності прогнозу розроблено номограми, більшість з яких включає такі параметри, як TNM, функціональний статус за ECOG, вік хворого, розмір пухлини, її гістологічну градацію, наявність некрозу чи венозного поширення. Проте існує низка недоліків, пов'язаних з використанням номограм, таких як те, що розміри популяції

оцінки їх ефективності були недостатньо великими, часто їх результати базувалися на моноцентрових даних, а також те, що точність їх є неоднозначною. Проте перспективними прогностичними методами оцінки користі від проведення ад'ювантної терапії є використання комбінації клінічних та молекулярно-генетичних маркерів.

У проспективному клінічному дослідженні MOSCATO 01 здійснено оцінку клінічних переваг геномного аналізу для підвищення результатів у пацієнтів з пізніми стадіями раку. Основною метою дослідження зазначено оцінку клінічної користі, виміряну за рівнем відсотка пацієнтів, у яких ВБП на підбраній терапії (ВБП2) за даними геномного аналізу у 1,3 раза довша, ніж при попередній терапії (ВБП1). У результатах дослідження зафіксовано, що проведення ад'ювантної терапії буде корисним у 37% всіх пацієнтів, однак у реальних умовах тільки у 17,4% відмічався позитивний ефект від лікування. Результати були ще більш невтішними у осіб з пухлинами органів сечовивідної системи, адже тільки 15% хворих отримали відповідне таргетне лікування, і врешті-решт тільки 6,3% відповідали критеріям успіху щодо показника ВБП (Massard C. et al., 2017). Перспективним є застосування геномних сигнатур, які включають індивідуальну біологію пухлини для стратифікації ризику метастазування НКК, однак цей метод поки що не використовується в клінічній практиці. Проте надалі ці геномні сигнатури можуть бути використані для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком метастазування у пацієнтів з НКК у майбутніх клінічних випробуваннях.

Окрім клінічної ефективності, існує ще один аргумент на користь ад'ювантної терапії — це бажання хворого повністю одужати від онкологічної хвороби. Результати анкетування KSCure Patient survey 2019 р. свідчать про те, що коли проводили опитування про найважливіший результат, який пацієнти хочуть отримати від свого лікування, то >60% хворих обрали шанс досягнення повної відповіді на терапію. Менш важливими факторами, які впливали на їх рішення щодо ад'ювантного лікування, були ризик розвитку ПЕ та вартість препарату, тому при ухваленні рішення щодо ад'ювантної терапії повинні розглядатися можливі ризики (фінансова токсичність, наявність ПЕ) та переваги такого лікування (підвищення ЗВ, БРВ та можливість повного одужання). Після завершення ад'ювантної терапії згідно з рекомендаціями NCCN 2024 р. рекомендовано спостерігати пацієнтів як хворих зі стадією T3, а саме проводити КТ 1 р/6 міс протягом 3 років та 1 р/1 рік впродовж 5 років.

Тобто зараз ми бачимо суттєву перевагу у виживаності при застосуванні інгібітора PD-1 в ад'ювантному режимі, що є величезним проривом для наших пацієнтів з НКК. На сьогодні очевидним є факт, що тільки пембролізумаб є єдиним препаратом, який чинить реальний позитивний та вагомий вплив на прогноз хвороби, якщо

застосовувати його в якості ад'ювантної терапії НКК. Проте потрібна подальша оптимізація відбору хворих для проведення ад'ювантного лікування.

Так, у межах сателітного симпозиуму «Відправ рак у нокаут» Міжнародної науково-практичної конференції «СОУУ–2024. Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» доповідачами зроблено акцент на епідеміології, діагностичних модальностях та значенні гістологічної будови новоутворення нирки для прогнозу перебігу онкопатології, а також на сучасних можливостях ад'ювантної терапії при НКК, що є проривом у її лікуванні.

Modern aspects of diagnosis and treatment of kidney cancer

Abstract. In recent decades, there has been an increase in the frequency of kidney cancer detection in many countries of the world, which may be due to the improvement of methods of diagnosing the disease and the growing attention of scientists to this type of cancer. During the satellite symposium «Send cancer to the knockout» of the International scientific and practical conference «UUOS–2024. Achievements and prospects in the treatment of tumors and diseases of the genitourinary system» the first report was presented by the leading researcher of the National Cancer Institute, doctor of medical sciences Oleksandr Eduardovych Stakhovsky, who had told about the new classification of the World Health Organization, 2022 of kidney cancer, which can be the basis for improving the prognosis of the kidney cancer and the development of more personalized and molecularly based methods of the disease's treatment in the future. Professor of the Department of urology, nephrology, and andrology of the Kharkiv national medical university, head of the department of urology of the Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology, doctor of medical sciences Dmytro Volodymyrovych Shchukin highlighted the treatment of stage II–III kidney cancer depending on the likelihood of recurrence. The speaker focused special attention on the results of the KEYNOTE-564 study involving patients with renal cell cancer and an increased risk of recurrence after surgery, which had shown a significant advantage of the PD-1 inhibitor (pembrolizumab) use in the adjuvant therapy in disease-free survival and overall survival, which is a huge breakthrough in the treatment of patients with renal cell cancer. Thus, during the satellite symposium «Send cancer to the knockout» of the International scientific and practical conference «UUOS–2024. Achievements and prospects in the treatment of tumors and diseases of the genitourinary system» the importance of the histological structure of a kidney tumor for the prognosis of the course of the disease, as well as the modern possibilities of adjuvant therapy in renal cell cancer patients, were shown.

Key words: renal cell carcinoma; surgical treatment; adjuvant therapy; pembrolizumab; metastasis; prognosis.

В.В. Чернієнко¹, О.В. Кравець¹, О.В. Буртин¹, А.В. Копчак², І.І. Смоланка (мол.)¹, Є.В. Коробко¹

Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Одержано 01.04.2024

Прийнято до друку 15.04.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32497

Мета. Дослідити якість життя хворих на рак язика та слизової оболонки дна ротової порожнини, яким застосовувався модифікований шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза для усунення субтотальних дефектів язика та глибоких дефектів дна ротової порожнини. **Об'єкт і методи.** Вивчено дані 72 хворих на рак язика, слизової оболонки дна ротової порожнини, яким проведені радикальне видалення первинної пухлини з хірургічним втручанням на лімфатичних колекторах ший та усунення післяопераційних дефектів модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза (ШМКВГМ). **Результати.** Використання модифікованого ШМКВГМ для пластичного заміщення субтотальних дефектів язика за Опитувальником якості життя Вашингтонського університету (University of Washington Quality of Life Questionnaire, version 4 — UW-QOL v4) дозволяє досягнути наступних показників якості життя: біль на рівні ($75 \pm 11,4$), зовнішній вигляд — ($69,2 \pm 10,8$), активність — ($72,5 \pm 12$), відпочинок — ($72,5 \pm 7,6$), ковтання — ($58,5 \pm 22,1$), жування — ($48,3 \pm 9,1$), мовлення — ($60,7 \pm 17,2$), плече — ($70,7 \pm 20,2$), смак — ($64,7 \pm 13,8$), слина — ($60,7 \pm 17,2$), настрій — ($71,7 \pm 15,7$), занепокоєння — ($70,7 \pm 10,8$), загальні питання: А ($52,5 \pm 13,7$), В ($55,3 \pm 8,6$), С ($59,3 \pm 14,4$) балів. Використання модифікованого ШМКВГМ для пластичного заміщення глибоких дефектів дна ротової порожнини за опитувальником якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 дозволяє досягнути наступних показників якості життя: біль на рівні ($73,3 \pm 18,8$), зовнішній вигляд — ($68,1 \pm 11,4$), активність — ($75,9 \pm 12,5$), відпочинок — ($72,4 \pm 10,2$), ковтання — ($77,6 \pm 7,7$), жування — ($56,9 \pm 17,5$), мовлення — ($77,9 \pm 16,8$), плече — ($69,7 \pm 19,7$), смак — ($64,5 \pm 14$), слина — ($59 \pm 18,2$), настрій — ($76,7 \pm 6,4$), занепокоєння — ($74,1 \pm 10,5$), загальні питання: А ($53,4 \pm 11$), В ($55,2 \pm 8,7$), С (60 ± 12) балів. **Висновки.** Опитувальник якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 є інструментом, який дозволяє оцінити якість життя хворих після радикального хірургічного лікування та пластичного заміщення операційних дефектів ротової порожнини. Необхідні подальші дослідження щодо порівняння якості життя хворих при застосуванні різних васкуляризованих тканинних клаптів для усунення окремих типів дефектів ротової порожнини з метою визначення оптимальної реконструктивної методики.

Ключові слова: якість життя; субтотальний дефект язика; глибокий дефект дна ротової порожнини; модифікований шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза.

ВСТУП

Лікування хворих на плоскоклітинний рак язика та слизової оболонки дна ротової порожнини залишається важливим завданням. На жаль, особи зі злоякісними новоутвореннями ротової порожнини звертаються по медичну допомогу на пізніх стадіях захворювання. За даними Національного канцер-реєстру України, на момент встановлення діагнозу у понад 50% пацієнтів виявляють III–IV стадії онкопатології [1].

Стандартом лікування хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини залишається хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ [2].

На ранніх стадіях можливе проведення резекції язика або дна ротової порожнини, що не потребує пластичного заміщення.

Місцево-поширений рак ротової порожнини є показанням до виконання комбінованих і розширених операцій, що призводять до функціональних порушень мовлення, ковтання, жування та дихання. Це, зі свого боку, потребує проведення одномоментних реконструктивних втручань [3, 4].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій, що оцінюють методи пластичного заміщення дефектів голови та ший, все ще бракує даних про відмінності якості життя хворих при застосуванні різних типів тканинних клаптів. Насправді концепція оцінки якості життя та функціонального статусу у пацієнтів з онкопатологією голови та ший є суперечливою

і немає консенсусу щодо їх об'єктивної оцінки. Інструментами, що використовуються найчастіше, є опитувальні анкети, проте вони не є специфічними та чутливими для оцінки функціональних аспектів, які розглядаються при використанні різних реконструктивних методик. Тим не менш, кілька досліджень дають певні підказки, за допомогою яких можна розпочати порівняння якості життя хворих у процесі використання різних реконструктивних методик, рухаючись від одного типу дефекту до іншого [5, 6].

Мета: дослідити якість життя пацієнтів з онкопатологією язика та слизової оболонки дна ротової порожнини, у яких використано модифікований ШМКВГМ для усунення субтотальних дефектів язика та глибоких дефектів дна ротової порожнини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проаналізовані результати лікування 72 хворих з новоутвореннями язика, дна ротової порожнини, яким проведено радикальне видалення первинної пухлини з хірургічним втручанням на лімфатичних колекторах ший та пластичним заміщенням післяопераційних дефектів ШМКВГМ. З метою усунення недоліків стандартного ШМКВГМ нами була використана модифікована методика забору цього клаптя, яка передбачає селективне виділення судинної ніжки клаптя, що дозволяє збільшити дугу його ротації та зберегти ключичну і частково грудинно-реброву

частини великого грудного м'яза, що дозволяє мінімізувати функціональні порушення плечового поясу, деформацію донорської ділянки та зменшити об'єм переміщеної м'язової тканини в ділянці шиї.

Для пластичного усунення субтотальних дефектів язика використовували модифікований ШМКВГМ з вертикально орієнтованою шкірною частиною, а для заміщення глибоких дефектів дна ротової порожнини — з горизонтально орієнтованою шкірною частиною.

Пластичне заміщення субтотальних дефектів язика регіонарним модифікованим ШМКВГМ виконано у 38 хворих, з яких чоловіків — 33 (86,8%), а жінок — 5 (13,2%). Середній вік пацієнтів становив $56,5 \pm 8,9$ років. Стадію III діагностовано у 16 (42,1%) осіб, стадію IV (57,9%) — у 22 пацієнтів. За критерієм «Т» розподіл наступний: Т3 встановлено у 27 (71,1%) хворих, Т4 — у 11 (28,9%). Розподіл за критерієм «N»: N0 діагностовано у 8 (21,1%) хворих, N1 — у 13 (34,2%), N2 — у 17 (44,7%).

Надомогіюдна шийна дисекція виконана у 9 (23,7%) осіб, радикальна модифікована шийна дисекція — у 26 (68,4%), радикальна шийна дисекція — у 3 (7,9%). Шийну лімфодисекцію на стороні первинної пухлини проведено у 8 (21,1%) пацієнтів, білатеральну — у 30 (78,9%). Крайову резекцію нижньої щелепи виконано у 10 (26,3%) хворих. Ад'ювантну променевою терапію (ПТ) отримали 25 (65,8%) пацієнтів, хіміопроменевою (ХПТ) — 13 (34,2%).

Пластичне усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини модифікованим ШМКВГМ виконано у 34 хворих, з яких чоловіків — 33 (97,1%), жінок — 1 (2,9%). Середній вік пацієнтів становив $56,5 \pm 8,8$ років.

Плоскоклітинний рак слизової оболонки дна ротової порожнини встановлено у 28 (82,4%) пацієнтів, слизової оболонки нижньої щелепи — у 6 (17,6%) хворих. III стадію діагностовано у 13 (38,2%) осіб, IV стадію — у 21 (61,8%) хворого.

За критерієм «Т» розподіл наступний: Т3 встановлено у 15 (44,1%) осіб, Т4 — у 19 (55,9%) випадках. Розподіл за критерієм «N»: N0 діагностовано у 14 (41,2%) хворих, N1 — у 9 (26,5%), N2 — у 11 (32,4%).

Надомогіюдну шийну дисекцію виконано у 13 (38,2%) осіб, радикальну модифіковану шийну дисекцію — у 18 (52,9%), радикальну шийну дисекцію — у 3 (8,8%) випадках. Шийну лімфодисекцію на стороні первинної пухлини проведено у 8 (23,5%) пацієнтів, білатеральну — у 26 (76,5%) випадках. Крайову резекцію нижньої щелепи виконано у 31 (91,2%) хворого, сегментарну — у 3 (8,8%). Ад'ювантну ПТ отримав 21 (61,8%) пацієнт, ХПТ — 13 (38,2%) осіб.

Оцінка якості життя хворих проводилася за опитувальником якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 [7].

Показники та їх бальна оцінка представлені в таблиці.

Якість життя хворих оцінювалася через 6 та 12 міс після хірургічного лікування.

Пластичне заміщення субтотального дефекту язика модифікованим ШМКВГМ

У дослідженні використовували модифікований ШМКВГМ з вертикально орієнтованою шкірною частиною.

На першому етапі хірургічного втручання однією бригадою хірургів проводили шийну лімфодисекцію, іншою — забір модифікованого ШМКВГМ. Трансоральним доступом субтотальну резекцію язика виконували при локалізації пухлини в оральній частині язика. З доступом через парамедіанну мандибулотомію субтотальну резекцію язика виконували при значному поширенні пухлини на корінь язика. Далі проводили пластичне усунення субтотального дефекту язика.

Виділення тканинного клаптя проводили наступним чином. Розмір модифікованого ШМКВГМ планували відповідно до розмірів дефекту язика. Шкірну частину тканинного клаптя окреслювали вертикально в проєкції

великого грудного м'яза між сосково-ареолярним комплексом та грудиною. Шкіру над прямим м'язом живота у склад тканинного клаптя не включали. Згідно з наміченими межами тканинного клаптя виконували розтин шкіри, підшкірної жирової клітковини до великого грудного м'яза. Від верхнього краю шкірної частини клаптя розтин шкіри продовжували за ходом грудної гілки торакоакроміальної артерії до передньої пахвової складки. Тканини відсепаровували в сторони субфасціальну. Прикріплення грудного м'яза до ребер та нижньої частини грудини пересікали. Шкірну частину тканинного клаптя підшивали окремими швами до м'яза для уникнення пошкодження м'язово-шкірних перфорантів. Дисекцію клаптя проводили в дистально-проксимальному напрямку між великим та малим грудними м'язами, послідовно пересікаючи м'язові волокна. Треті міжреберні перфоранти внутрішньої грудної артерії включали у клапоть, перев'язуючи та пересікаючи їх безпосередньо в місці виходу з грудної стінки. Включення зазначених перфорантів дозволяє покращити кровопостачання дистальних відділів шкірної частини тканинного клаптя через анастомози між внутрішньою грудною та торакоакроміальною артеріями. На внутрішній поверхні великого грудного м'яза візуалізували грудну гілку торакоакроміальної артерії.

Далі дисекцію проводили за модифікованою методикою. М'язові волокна пересікали вертикально до рівня, де чітко ідентифікуються кінцеві відділи грудної гілки торакоакроміальної артерії. Великий грудний м'яз пересікали горизонтально, зберігаючи цілісність його ключичної частини та частково грудинно-ребрової частини. Судинну «ніжку» виділяли селективно під збереженою частиною великого грудного м'яза до місця її відходження від пахвових судин (рис. 1).

Після перев'язки перфорантів торакоакроміальної артерії до ключичної частини м'яза пересікали ключично-грудну фасцію, горизонтально розсікали грудний м'яз по нижньому краю ключиці та формували тунель. Модифікований ШМКВГМ проводили до дефекту через підм'язовий тунель на передній грудній стінці, над ключицею та через підшкірний тунель на шиї. Далі проводили реконструкцію язика. Рану в донорській ділянці закривали місцевими тканинами. Результат пластичного усунення субтотального дефекту язика модифікованим ШМКВГМ представлено на рис. 2.

Пластичне заміщення глибокого дефекту дна ротової порожнини модифікованим ШМКВГМ

У дослідженні використовували модифікований ШМКВГМ з горизонтально орієнтованою шкірною частиною. Клапоть використовували для заміщення глибоких дефектів дна ротової порожнини (з резекцією щелепно-під'язикового м'яза та інших надпід'язикових м'язів).

На першому етапі хірургічного втручання однією бригадою хірургів проводили шийну лімфодисекцію, іншою — забір модифікованого ШМКВГМ. Трансоральним доступом проводили резекцію дна ротової порожнини. При поширенні первинної пухлини на слизову оболонку нижньої щелепи чи ближче 5 мм до її альвеолярного краю виконували крайову резекцію нижньої щелепи. У разі наявної кісткової деструкції, що поширювалася на мозковий шар кістки або щільного прилягання первинної пухлини до тіла нижньої щелепи, проводили її сегментарну резекцію. Для резекції нижньої щелепи використовували сагітальну пилку. Далі виконували пластичне заміщення дефекту дна ротової порожнини.

Виділення тканинного клаптя проводили в наступний спосіб. Розмір модифікованого ШМКВГМ планували відповідно до розмірів дефекту дна ротової порожнини. Шкірну частину тканинного клаптя окреслювали горизонтально під сосково-ареолярним комплексом. Шкіру

Таблиця. Оцінка якості життя за опитувальником Вашингтонського університету UW-QOL v4 (у балах)

Параметр	Бал
1. Біль	
Я не маю больових відчуттів	100
Відчуваю незначний біль, що не потребує прийому ліків	75
Відчуваю надмірний біль, що потребує регулярного прийому препаратів (наприклад парацетамолу)	50
Я відчуваю значно виражений біль, який можна втамувати лише рецептурними лікарськими засобами (наприклад морфіном, омнопном)	25
Я відчуваю значно виражений біль, що не втамовується ліками	0
2. Зовнішній вигляд	
У моїй зовнішності немає змін	100
Зміни моєї зовнішності незначні	75
Моя зовнішність турбує мене, але я все-таки соціально активний	50
Я почуваюся значно спотвореним і обмежую свою соціальну активність через зовнішність	25
Я не можу перебувати серед людей через свою зовнішність	0
3. Активність	
Я активний, яким був завжди	100
Бувають моменти, коли я не можу підтримувати свій звичний ритм, але не часто	75
Я часто втомлений, активність знижена, хоч я все ще виходжу з дому	50
Я не виходжу з дому, тому що не маю сил	25
Я зазвичай у ліжку або кріслі і не виходжу з дому	0
4. Відпочинок	
Я не маю обмежень у відпочинку вдома і поза домом	100
Є деякі речі, які я не можу робити, але все ж я виходжу з дому й насолоджуюся життям	75
Мені б хотілося виходити з дому частіше, але я не можу цього зробити	50
Є багато обмежень того, що я можу зробити, тому я залишаюся вдома і дивлюся телевізор	25
Я не можу нічого робити із задоволенням	0
5. Ковтання	
Я можу ковтати так добре, як завжди	100
Я не можу ковтати певні види твердої їжі	75
Я можу ковтати лише рідку їжу	30
Я не можу ковтати, тому що «їжа йде не туди», від чого я давлюся	0
6. Жування	
Я можу жувати так добре, як завжди	100
Я можу їсти м'яку їжу, але не можу жувати тверду	50
Я не можу жувати навіть м'яку їжу	0
7. Мовлення	
Моє мовлення таке, як завжди	100
Мені важко вимовляти окремі слова, але по телефону мене розуміють	70
Моє мовлення можуть зрозуміти тільки моя сім'я та друзі	30
Моє мовлення незрозуміле	0
8. Плече	
Я не маю проблем з плечем	100
Моє плече обмежене в русі, але це не впливає на мою активність або силу	70

Параметр	Бал
Через біль чи слабкість у плечі я змушений змінити роботу чи хобі	30
Я не можу працювати чи займатися своїм хобі через проблеми з плечем	0
9. Смак	
Смак їжі я відчуваю нормально	100
Смак більшості видів їжі я відчуваю нормально	70
Я відчуваю смак лише деякої їжі	30
Я не можу відчувати смак їжі	0
10. Слина	
Моя слина нормальної консистенції	100
Я маю менше слини, ніж зазвичай, але її достатньо	70
У мене небагато слини	30
У мене немає слини	0
11. Настрій	
У мене гарний настрій, і на нього не впливає хвороба	100
Мій настрій переважно гарний, і тільки інколи на нього впливає патологія	75
Я не в гарному настрої, але і не в депресії через мою хворобу	50
Я певною мірою перебуваю в депресії через мою хворобу	25
У мене виражена депресія через мою хворобу	0
12. Занепокоєння	
Я не занепокоєний своєю хворобою	100
Я трохи занепокоєний через свою патологію	70
Я занепокоєний своєю хворобою	30
Я дуже занепокоєний своєю патологією	0
Загальні запитання	
A. Порівняно з місяцем до того, як у вас виявили рак, як би Ви оцінили ваш стан здоров'я?	
Набагато кращий	100
Дещо кращий	75
Майже такий самий	50
Дещо гірший	25
Набагато гірший	0
B. Як би ви оцінили загалом стан вашого здоров'я протягом останніх 7 днів?	
Прекрасний	100
Дуже добрий	80
Добрий	60
Задовільний	40
Поганий	20
Дуже поганий	0
C. Загальна якість життя включає не лише фізичне і психічне здоров'я, а також багато інших факторів, таких як сім'я, друзі, духовний стан, вільний час, що важливо для відчуття задоволення від життя. Враховуючи вищезазначене, оцініть вашу загальну якість життя протягом останніх 7 днів	
Відмінна	100
Дуже хороша	80
Хороша	60
Задовільна	40
Погана	20
Дуже погана	0

над прямим м'язом живота у склад модифікованого ШМКВГМ не включали.

Після виділення горизонтально орієнтованої шкірно-м'язової частини тканинного клаптя подальшу його дисекцію проводили аналогічно дисекції вертикально орієнтованого модифікованого ШМКВГМ.

Транспозицію модифікованого ШМКВГМ до дефекту проводили субмандибулярно. У разі сегментарного дефекту нижньої щелепи використовували поєднання модифікованого ШМКВГМ з титановим імплантатом. Донорську ділянку закривали первинно місцевими тканинами. Результат пластичного заміщення глибокого дефекту дна ротової порожнини модифікованим ШМКВГМ представлено на рис. 3.

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено з використанням пакета EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019).

Для представлення кількісних ознак розраховували середнє значення показника ($\bar{X}$) та його середньоквадратичне відхилення ($\pm SD$), для представлення якісних — частоту ознаки (%). При порівнянні кількісних ознак у двох групах

використано критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу) або W-критерій Вілкоксона (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального), перевірку розподілу на нормальність проводили за критерієм Шапіро — Уїлка. Для порівняння якісних показників використано критерій хі-квадрат (з урахуванням поправки Йейтса).

РЕЗУЛЬТАТИ

Пластичне заміщення субтотальних дефектів язика з використанням модифікованого ШМКВГМ виконано у 38 хворих

В аналізі тривалості хірургічних втручань встановлено, що середня тривалість операцій у пацієнтів, яким пластичне заміщення субтотальних дефектів язика проводили із використанням модифікованого ШМКВГМ, становила $6,03 \pm 0,19$ год. Середній термін стаціонарного лікування становив $14,5 \pm 1,5$ діб.

У результатах аналізу ускладнень після пересадки тканинних клаптів зафіксовано нижченаведені результати. У 3 (7,9%) хворих розвинувся крайовий некроз дистальної частини клаптя, що не потребувало додаткового хірургічного втручання; тотальних та часткових некрозів

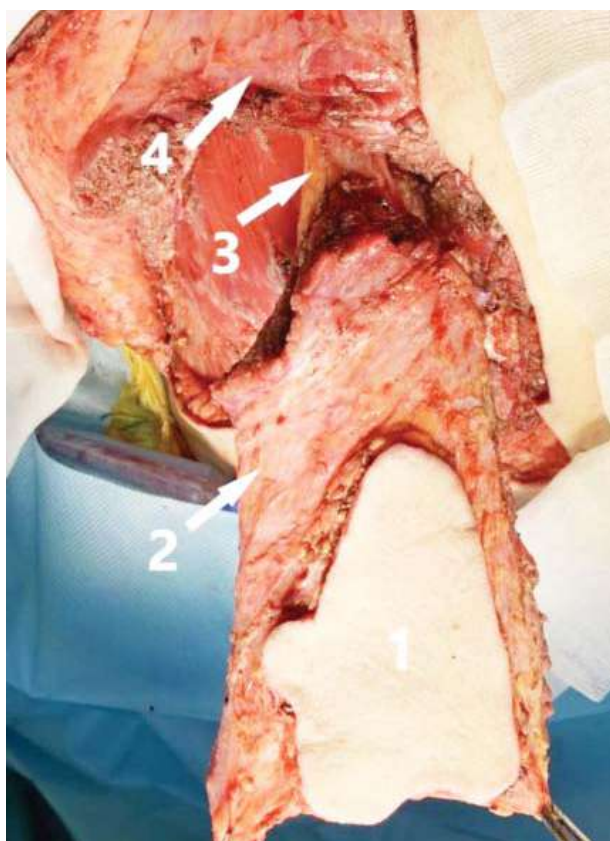


Рис. 1. Збережена ключична та частково грудинно-реброва частини великого грудного м'яза (1 — шкірна частина тканинного клаптя; 2 — м'язова частина тканинного клаптя; 3 — судинна «ніжка» тканинного клаптя; 4 — збережена ключична та частково грудинно-реброва частини великого грудного м'яза)



Рис. 2. Віддалений результат пластичного заміщення субтотальної вади язика модифікованим ШМКВГМ

модифікованого ШМКВГМ у пацієнтів цієї групи не виявляли. Отже, частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів становила 7,9%.

Ускладнення в реципієнтній ділянці наведені нижче. Розходження країв післяопераційної рани та формування оростом у пацієнтів, яким заміщення половинних дефектів язика проводили модифікованим ШМКВГМ, не відмічали.

У 1 (2,6%) пацієнта відмічено утворення слинної норичі, у 1 (2,6%) — гематому та ще у 1 (2,6%) — місцеве інфекційне ускладнення. Слинна норича закрилася самостійно на тлі промивання 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату. Загалом частота ускладнень у реципієнтній ділянці становила 7,8%.

Ускладнення в донорській ділянці наведені нижче. У 3 (7,9%) пацієнтів констатовано порушення функції плеча (приведення) на стороні забору ШМКВГМ. Інших ускладнень у хворих цієї групи не виявлено. Отже, частота розвитку ускладнень у донорській ділянці становила 7,9%.

Якість життя хворих оцінювали за опитувальником UW-QOL v4. Значення показників якості життя у хворих, яким пластичне заміщення субтотальних дефектів язика проводили регіонарним модифікованим ШМКВГМ, представлено на рис. 4, 5.

Виявлено статистично значуще підвищення показників смаку ($p=0,005$) та слини ($p=0,005$) через 12 міс після хірургічного лікування порівняно зі значенням через 6 міс, що пов'язано зі зменшенням вираженості променевих реакцій. За іншими показниками якості життя статистично значущої їх зміни через 12 міс після реконструктивної операції порівняно зі значенням через 6 міс не виявлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

5-річна загальна виживаність хворих, яким пластичне заміщення субтотальних дефектів язика виконано модифікованим ШМКВГМ, становила $(54,3 \pm 8,2) \%$.

Пластичне заміщення глибоких дефектів дна ротової порожнини з використанням модифікованого ШМКВГМ виконано у 34 хворих



Рис. 3. Віддалений результат пластичного заміщення глибокої вади дна ротової порожнини модифікованим ШМКВГМ

За результатами аналізу тривалості хірургічних втручань встановлено, що середня тривалість операції у пацієнтів, яким пластичне усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини проводили із застосуванням модифікованого ШМКВГМ, становила $(5,77 \pm 0,23)$ год. Середній термін стаціонарного лікування становив $(15,4 \pm 1,2)$ діб.

В аналізі ускладнень після пересадки тканинних клаптів зафіксовано такі результати: у 1 (2,9%) хворого відмічали частковий некроз клаптя, у 2 (5,9%) — крайовий некроз клаптя. Після проведення некректомії рани загоїлися вторинним натягом. Тотального некрозу клаптів у пацієнтів даної групи не спостерігали. Отже, частота розвитку ускладнень після пересадки ШМКВГМ становила 8,8%.

Ускладнення в реципієнтній ділянці: у 1 (2,9%) хворого утворилася слинна нориця, у 3 (8,8%) — гематома в ділянці післяопераційної рани. Слинна нориця закрилася самостійно на тлі промивання 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату. Розходження країв післяопераційної рани, інфекційних ускладнень та формування оростом у пацієнтів цієї групи не відмічали. Загалом частота розвитку ускладнень у реципієнтній ділянці становила 11,7%.

Ускладнення в донорській ділянці: у 3 (8,8%) пацієнтів констатовано порушення функції плеча (приведення) на стороні забору модифікованого ШМКВГМ. Інших ускладнень у осіб цієї групи не відмічали. Отже, частота розвитку ускладнень у донорській ділянці становила 8,8%.

Якість життя хворих оцінювали за опитувальником якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4.

Значення показників якості життя хворих, яким пластичне заміщення глибоких дефектів дна ротової порожни-

ни проведено модифікованим ШМКВГМ, представлено на рис. 6, 7.

Виявлено статистично значуще підвищення показників смаку ($p=0,02$) та слини ($p=0,008$) через 12 міс після хірургічного лікування порівняно зі значенням через 6 міс. За іншими показниками якості життя статистично значущої зміни через 12 міс після операції порівняно зі значенням через 6 міс не зафіксовано ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

5-річна загальна виживаність хворих, яким усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини виконано модифікованим ШМКВГМ, становила $(50,0 \pm 8,8)$ %.

ОБГОВОРЕННЯ

Протягом багатьох десятиріч поспіль ШМКВГМ вважався робочим вибором номер один для пластичного заміщення операційних дефектів голови та шиї, однак з розвитком мікрохірургії та широким впровадженням вільних васкуляризованих клаптів, останніми роками його роль зводиться до «рятівного» клаптя після невдалої мікрохірургічної реконструкції [8–10].

Проте, на нашу думку, модифікований ШМКВГМ, який позбавлений суттєвих недоліків стандартного клаптя великого грудного м'яза, може бути застосований для пластичного усунення окремих типів дефектів голови та шиї, забезпечуючи при цьому зрівняні показники функціонального статусу та якості життя хворих порівняно з вільними васкуляризованими клаптями.

Цікаві дані представили С.У. Hsing та співавт. У 2011 р. вони повідомили про свій досвід роботи з 491 хворим на рак ротової порожнини, 100 з яких заповнили опитувальник якості життя. Вони не виявили суттєвої різниці в загаль-

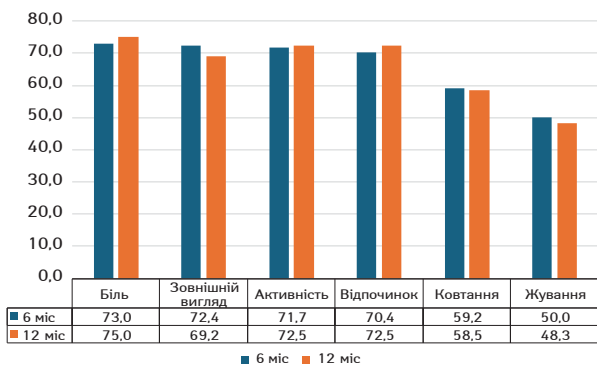


Рис. 4. Якість життя пацієнтів, яким пластичне заміщення субтотальних вад язика проводили регіонарним модифікованим ШМКВГМ

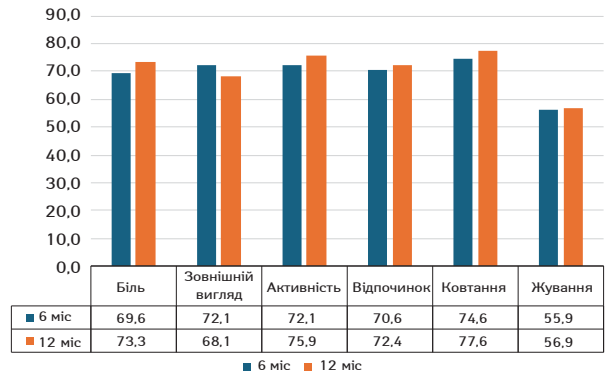


Рис. 6. Якість життя пацієнтів, яким пластичне заміщення глибоких вад дна ротової порожнини проведено модифікованим ШМКВГМ

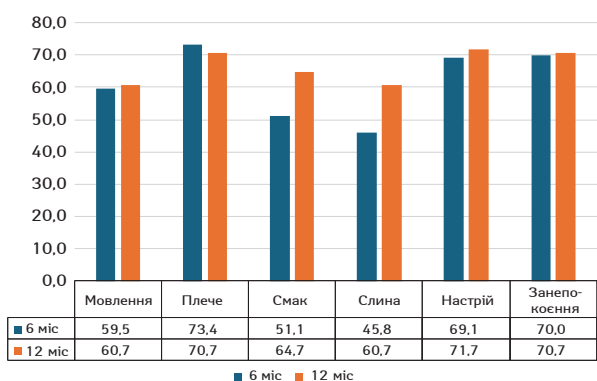


Рис. 5. Якість життя пацієнтів, яким пластичне заміщення субтотальних вад язика проводили регіонарним модифікованим ШМКВГМ (продовження)

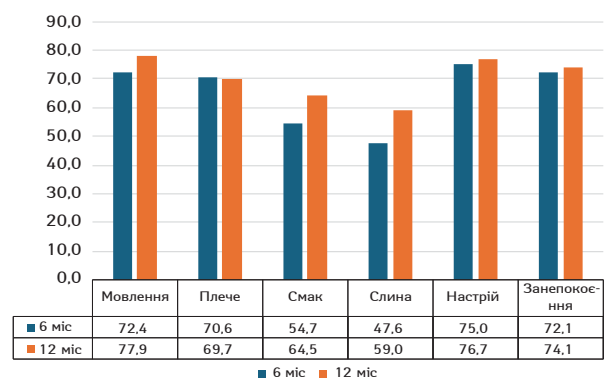


Рис. 7. Якість життя пацієнтів, яким пластичне заміщення глибоких вад дна ротової порожнини проведено модифікованим ШМКВГМ (продовження)

ній якості життя між пацієнтами, у яких використовували ШМКВГМ, порівняно з вільними васкуляризованими клаптами, а також не виявили відмінностей у показниках опитувальника якості життя щодо болю, зовнішнього вигляду, активності, відпочинку, ковтання, жування, смаку, слини або занепокоєння. Тим не менш вони повідомили про достовірні відмінності між групами вільного васкуляризованого клаптя та ШМКВГМ у мовленні, рухомості плеча та настрою з кращими результатами для групи вільного клаптя [11].

Ж.Р. О'Нейл та співавт. у 2010 р. опублікували порівняння між вільним променевим клаптем передпліччя та ШМКВГМ при усуненні 128 дефектів ротової порожнини та ротоглотки. У своєму звіті вони зазначили, що, хоча не було виявлено відмінностей у харчуванні чи соціальній адаптації, лише 22,2% пацієнтів, яким реконструкція проведена за допомогою ШМКВГМ, були задоволені своїм мовленням порівняно з 53,1% пацієнтів, яким застосовувався вільний променевий клапоть передпліччя [12].

У порівнянні з дослідженням Hsing C.Y. та співавт. у нашому дослідженні показник рухомості плеча був 69,7 та 70,7 балів, а у дослідженні Hsing C.Y. та співавт. — 50,5 балів. Отримані вищі бали в нашому дослідженні ми пояснюємо тим, що ШМКВГМ виділяли з селективним виділенням судинної «ніжки», зберігаючи ключичну та частково грудинно-реброву частину м'яза, що, на нашу думку, дозволило зберегти більш повноцінну функціональну рухомість плечового поясу верхньої кінцівки та, відповідно, отримати вищий бал опитувальника. Також, за опитувальником якості життя в нашому дослідженні ми відмічаємо порівняно вищий показник мовлення — 60,7 та 77,9 балів, а у дослідженні Hsing C.Y. та співавт. — 44,7 балів. У цьому випадку ми можемо пояснити це вагомим зменшенням прив'язки рухомої частини язика до великого обтяжливого масиву ніжки клаптя грудного м'яза за рахунок модифікації виділення клаптя виключно на судинній «ніжці». У свою чергу, краща мобільність язика дозволила, на наш погляд, отримати вищі значення показника жування у порівнянні з наведеними даними Hsing C.Y. та співавт. (48,3 та 56,9 балів проти 33,6 балів).

Отже, модифікований ШМКВГМ потребує перегляду, оскільки відомі натеper дослідження порівнювали якість життя хворих при застосуванні вільних васкуляризованих клаптів та стандартного ШМКВГМ. Крім того, у вищевикладених дослідженнях порівнювали усі дефекти ротової порожнини в цілому, а не конкретний тип дефекту, що не дає можливості визначити переваги порівнюваних реконструктивних методик. Наприклад, показник рухомості плеча не пов'язаний з типом дефекту, тому в нашому дослідженні його значення практично не відрізнялися: 69,7 та 70,7 балів. У той час, як показники мовлення та жування суттєво відрізнялися для субтотальних дефектів язика та глибоких дефектів дна ротової порожнини — (60,7 та 77,9 балів) та (48,3 та 56,9 балів) відповідно.

Таким чином, оцінка якості життя після пластичного заміщення кожного окремого типу дефекту різними васкуляризованими тканинними клаптами дозволить у перспективі порівнювати одержані результати та обирати оптимальну реконструктивну методику.

ВИСНОВКИ

1. Опитувальник якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 є інструментом, який дозволяє оцінити якість життя хворих після радикального хірургічного лікування та пластичного заміщення операційних дефектів ротової порожнини.

2. Використання модифікованого ШМКВГМ для пластичного заміщення субтотальних дефектів язика за опитувальником якості життя Вашингтонського університету дозволяє досягнути наступних показників якості життя:

більш на рівні ($75 \pm 11,4$), зовнішній вигляд — ($69,2 \pm 10,8$), активність — ($72,5 \pm 12$), відпочинок — ($72,5 \pm 7,6$), ковтання — ($58,5 \pm 22,1$), жування — ($48,3 \pm 9,1$), мовлення — ($60,7 \pm 17,2$), плече — ($70,7 \pm 20,2$), смак — ($64,7 \pm 13,8$), слина — ($60,7 \pm 17,2$), настрої — ($71,7 \pm 15,7$), занепокоєння — ($70,7 \pm 10,8$), загальні питання: А ($52,5 \pm 13,7$), В ($55,3 \pm 8,6$), С ($59,3 \pm 14,4$) балів.

3. Застосування модифікованого ШМКВГМ для пластичного заміщення глибоких дефектів дна ротової порожнини за опитувальником якості життя Вашингтонського університету дозволяє досягнути наступних показників якості життя: більш на рівні ($73,3 \pm 18,8$), зовнішній вигляд — ($68,1 \pm 11,4$), активність — ($75,9 \pm 12,5$), відпочинок — ($72,4 \pm 10,2$), ковтання — ($77,6 \pm 7,7$), жування — ($56,9 \pm 17,5$), мовлення — ($77,9 \pm 16,8$), плече — ($69,7 \pm 19,7$), смак — ($64,5 \pm 14$), слина — ($59 \pm 18,2$), настрої — ($76,7 \pm 6,4$), занепокоєння — ($74,1 \pm 10,5$), загальні питання: А ($53,4 \pm 11$), В ($55,2 \pm 8,7$), С (60 ± 12) балів.

4. Необхідні подальші дослідження щодо порівняння якості життя хворих при застосуванні різних васкуляризованих тканинних клаптів для заміщення окремих типів дефектів ротової порожнини з метою визначення оптимальної реконструктивної методики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горюх, Е. Л., & Гулак, Л. О. (2023). *Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби*. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. (Vol. 24). Кропивницький: Поліум.
2. Дубров, С. О., Кравець, О. В., Галайчук, І. Й., Гринь, Н. В., Крулько, С. І., ... Чуба, В. Я. (2023). Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак ротової порожнини». Retrieved from www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/1831_20102023_ukpmd_rtp.pdf.
3. Kim, D., & Li, R. (2019). Contemporary Treatment of Locally Advanced Oral Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(4), 32. doi: 10.1007/s11864-019-0631-8.
4. Patel, S. Y., Meram, A. T., & Kim, D. D. (2019). Soft tissue reconstruction for head and neck ablative defects. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 31(1), 39–68. doi: 10.1016/j.coms.2018.08.004.
5. Zhang, P. P., Meng, L., Shen, J., Liu, H., Zhang, J., Xiang, X., & Yan, Y. B. (2018). Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: A comparison of quality of life. *Journal of CranioMaxillofacial Surgery*, 46(12), 2157–2163. doi: 10.1016/j.jcms.2018.10.006.
6. Bussu, F., Gallus, R., Navach, V., Bruschini, R., Tagliabue, M., Almadori, G., & Calabrese, L. (2014). Contemporary role of pectoralis major regional flaps in head and neck surgery. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*, 34(5), 327–341. Retrieved from www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299159/#:~:text=Since%201984%2C%20a%20variant%20of,%2F%20oropharyngeal%20defects%205%2D9.
7. Rogers, S. N., Gwanne, S., Lowe, D., Humphris, G., Yueh, B., & Weymuller, E. A. (2002). The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale. *Journal of Head and Neck*, 24(6), 521–529. doi: 10.1002/hed.10106.
8. Bogado, J. L., Souza, F. G., & Dedivitis, R. A. (2017). The pectoralis major musculocutaneous flap in head and neck cancer reconstruction. *Global Surgery*, 3(2), 1–3. doi: 10.15761/GOS.1000152.
9. Shah, G. H., Mistry, M., & Pandit, J. (2016). Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Head and Neck Reconstruction: An Experience in 100 Consecutive Cases. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 10(4), 66–69. ncipd.ac.in/ojs/-/index.php/njirm/article/view/2537/2277.
10. Singh, G., Kumar, A., Gupta, A. K., Agrawa, A., & Chandel, S. (2022). Role and Reliability of Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Oro Facial Reconstruction. *The TraumaXilla*, 1(2–3), 100–104. doi.org/10.1177/26323273221078220.
11. Hsing, C. Y., Wong, Y. K., Wang, C. P., Wang, C. C., Jiang, R. S., Chen, F. J., & Liu, S. A. (2011). Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cavity cancer patients — a quality of life analysis. *Oral Oncology*, 47(6), 522–527. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.024.
12. O'Neill, J. P., Shine, N., Eadie, P. A., Beausang, E., & Timon, C. (2010). Free tissue transfer versus pedicled flap reconstruction of head and neck malignancy defects. *Irish Journal of Medical Science*, 179(3), 337–343. doi: 10.1007/s11845-010-0468-4.

Evaluation of quality of life after modified pectoralis major myocutaneous flap reconstruction to repair postoperative defects in patients treated for mouth and tongue cancer

V.V. Chernienko¹, O.V. Kravets¹, O.V. Burtyn¹, A.V. Kopchak², Smolanka I.I.¹, Korobko Ye.V.¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Purpose. To evaluate the quality of life in tongue cancer and oral floor mucosal cancer patients who had been performed modified pectoralis major myocutaneous (PMMC) flap reconstructions to repair subtotal tongue defects and deep

defects in the oral floor. **Subject and methods.** We reviewed the data of 72 patients undergoing surgical treatment for tongue and oral floor mucosal cancer, which included primary tumour excision, lymph node surgery, and postoperative defect repair with a modified PMMC flap. **Results.** Based on the University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL v4), a modified PMMC flap for subtotal tongue defects reconstruction allows for achieving the following quality of life scores: pain (75 ± 11.4), appearance — (69.2 ± 10.8), activity — (72.5 ± 12), recreation — (72.5 ± 7.6), swallowing — (58.5 ± 22.1), chewing — (48.3 ± 9.1), speech — (60.7 ± 17.2), shoulder — (70.7 ± 20.2), taste — (64.7 ± 13.8), saliva — (60.7 ± 17.2), mood — (71.7 ± 15.7), and anxiety — (70.7 ± 10.8); global questions scores, including A (52.5 ± 13.7), B (55.3 ± 8.6), and C (59.3 ± 14.4). According to the UW-QOL v4, the use of a modified PMMC flap to repair deep defects in the oral floor enables obtaining the quality of life scores as follows: pain (73.3 ± 18.8), appearance — (68.1 ± 11.4), activity — (75.9 ± 12.5), rest — (72.4 ± 10.2), swallowing — (77.6 ± 7.7), chewing — (56.9 ± 17.5), speech — (77.9 ± 16.8), shoulder — (69.7 ± 19.7), taste — (64.5 ± 14), saliva — (59 ± 18.2), mood —

(76.7 ± 6.4), and anxiety — (74.1 ± 10.5); global questions scores, such as A (53.4 ± 11), B (55.2 ± 8.7), and C (60 ± 12). **Conclusions.** The UW-QOL v4 is a tool to evaluate the quality of life of patients following surgical treatment and plastic replacement of oral defects. Further research is needed to evaluate the quality of life of patients having their specific oral defects repaired with various vascularised tissue flaps in order to determine the optimal reconstructive technique.

Key words: quality of life; subtotal tongue defect; deep defect of the oral floor; modified pectoralis major myocutaneous flap.

Адреса для листування:

Чернієнко Віктор Володимирович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: viktor.cherniienko@gmail.com

Correspondence:

Viktor Cherniienko

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: viktor.cherniienko@gmail.com

Ю.Д. Партикевич

Аналіз результатів лікування хворих на рак прямої кишки. Прогностичний вплив нейтрофільно-лімфоцитарного індексу на рівень виживаності

Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради, Україна

Одержано 1.04.2024

Прийнято до друку 10.04.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32108

Вступ. Щороку в нашій країні реєструють близько 10 тис. нових випадків раку прямої кишки (РПК). Рівень 5-річної виживаності підвищився в США за останні 30 років майже у 3 рази при РПК, на що вплинули головним чином зміни в техніці оперативних втручань та широке застосування передопераційної променевої та ад'ювантної хіміотерапії. Дорічна летальність пацієнтів, що захворіли вперше, дорівнює 34,5%, а рецидиви і метастази розвиваються у 20–40% радикально прооперованих хворих. Так, вивчення прогностичних факторів та ефективності неоад'ювантної терапії допоможе клініцистам у випадку негативного прогнозу вчасно попередити розвиток рецидиву. **Мета.** Підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на РПК після неоад'ювантної терапії шляхом вивчення показників загальної та безрецидивної виживаності та аналізу прогностичних факторів. **Матеріали і методи дослідження.** У роботі проведений аналіз результатів лікування 84 пацієнтів з РПК, які отримували лікування в Комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» у період 2016–2021 рр. У дослідження залучено всіх пацієнтів, яких оперував автор дослідження. На першому етапі вивченню та аналізу підлягала безрецидивна та загальна виживаність хворих на РПК у кореляції з отриманим лікуванням. На другому етапі проведено вивчення впливу нейтрофільно-лімфоцитарного індексу (neutrophil-lymphocyte ratio — NLR) на рівень виживаності шляхом побудови регресій Кокса. **Результати.** Вищі показники загальної виживаності відмічаються у хворих з неоад'ювантним лікуванням: променевою терапією за інтенсивною програмою та променевою терапією з потенціюванням (між вищевказаними пацієнтами спостерігається однаковий рівень виживаності). Так, загальна виживаність хворих, яким не проведено ад'ювантну терапію, у 1,3 раза нижча на 60-му міс спостереження порівняно з пацієнтами з неоад'ювантним лікуванням. Визначено, що з 4-го року спостереження відсутність розвитку рецидиву виявляли тільки у хворих, які на доопераційному етапі отримали променеву терапію за інтенсивною програмою та променевою терапією з потенціюванням. Статистично не виявлено достовірної різниці між вищевказаними групами пацієнтів за кумулятивною виживаністю: так, на 60-му міс спостереження безрецидивна кумулятивна виживаність у пацієнтів, неоад'ювантне лікування яких охоплювало променеву терапію за інтенсивною програмою, становить 17,1%, у хворих, яким у доопераційний період проведено променеву терапію з потенціюванням хіміопрепаратами, — 15,9%. Аналізуючи вплив NLR на рівень виживаності шляхом побудови регресій Кокса отримано наступні результати: на 3-му році спостереження прогнозована загальна виживаність пацієнтів при мінімальних значеннях NLR становить 96,9%, що на 4,9 та 21,9% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR, статистична достовірність значуща для всіх досліджуваних груп. 5-річна прогнозована загальна виживаність хворих при мінімальних значеннях NLR становить 93,9%, що на 9,9 та 35,9% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR, статистична достовірність значуща для всіх досліджуваних груп. 3-річна прогнозована безрецидивна виживаність при мінімальному показнику NLR становить 64%, аналогічні показники прогнозованої 5-річної виживаності для цієї групи становлять 48%. Найгірші прогнозовані показники безрецидивної виживаності пацієнтів при максимальному значенні NLR, а саме 3-річна безрецидивна виживаність — 32%, показники прогнозованої 5-річної виживаності — 20%. **Висновки.** Проведення неоад'ювантного лікування у пацієнтів з РПК статистично достовірно надає вищі показники як загальної, так і безрецидивної виживаності. На всіх досліджуваних інтервалах спостереження прослідковуються аналогічні результати прогнозованої безрецидивної та загальної виживаності хворих на РПК залежно від NLR: значно гірші показники регресії Кокса у пацієнтів з РПК при максимальному NLR.

Ключові слова: рак прямої кишки; виживаність при раку прямої кишки; нейтрофільно-лімфоцитарний індекс; фактори прогнозу при раку прямої кишки.

113

ВСТУП

РПК є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин: близько 100 та 40 тис. нових випадків щорічно реєструють у Європі та США відповідно [1–3].

Характер та об'єм оперативного втручання залежить від локалізації та поширеності пухлини, ускладнень та загального стану пацієнта.

Для місцево-поширеного РПК немає остаточно сформульованого лікувально-діагностичного стандарту [4].

Об'єктивним показником щодо оцінки ефективності використовуваної терапії є виживаність пацієнтів.

Виживаність при РПК корелює зі стадією захворювання. Наявні безліч прогностичних факторів, що зумовлюють вплив на виживаність пацієнтів: наявність пухлинних клі-

тин у краю резекції, лімфосудинна інвазія, мікросателітна нестабільність, периневральна інвазія тощо [5–7].

З позицій викладеного актуальним є проведення подальших досліджень, спрямованих на розробку нових варіантів методу лікування хворих на РПК [8, 9].

Мета. Підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на РПК після неоад'ювантної терапії за допомогою вивчення показників загальної та безрецидивної виживаності та аналізу прогностичних факторів.

Об'єкт і методи. Проведений аналіз результатів лікування 84 пацієнтів, які отримували терапію в Комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» у період 2016–2021 рр. У дослідження залучено виключно хворих, яких прооперовано автором дослідження. Кри-

терії, згідно з якими пацієнтів залучено в дослідження: вік хворих у діапазоні 18–80 років; морфологічно підтверджений діагноз раку; відсутність тяжких ускладнень від злоякісного процесу у пацієнтів на момент залучення в дослідження; підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії, згідно з якими пацієнти не залучалися в дослідження: наявність супутньої декомпенсованої патології; ВІЛ-інфіковані хворі; відсутність згоди на участь у дослідженні; наявність у пацієнтів, крім РПК, іншого онкологічного захворювання.

Відповідно до завдань, які поставлені в запланованому дослідженні, та залежно від тактики лікування хворі розподілені на такі основні групи: I група — хворі на РПК, які отримали курс неoad'ювантної дистанційної гамма-терапії із разовою дозою (РД) — 5 Гр, сумарною вогнищевою дозою (СВД) — 20–25 Гр (n=21); II група — особи з РПК, які отримали курс неoad'ювантної дистанційної гамма-терапії РД — 2–2,5 Гр, СВД — 37–40 Гр (n=30); III група — пацієнти з РПК, які отримали курс неoad'ювантного хіміопроменевого лікування (дистанційна гамма-терапія з потенціюванням фторпіримідинами) (n=20); IV група — хворі на РПК, які отримали хірургічне лікування першим етапом (n=13). У дослідження залучено пацієнтів з II–III стадіями РПК.

На першому етапі вивченню та аналізу підлягала безрецидивна та загальна виживаність хворих на РПК у кореляції з отриманою терапією.

У подальшому вивчено прогностичний вплив NLR на рівень виживаності при РПК.

РЕЗУЛЬТАТИ

Виживаність хворих на РПК

Для початкового вивчення впливу тактики лікування хворих на показники загальної виживаності обраховано показник кумулятивної виживаності (рис. 1) для усіх хворих з РПК.

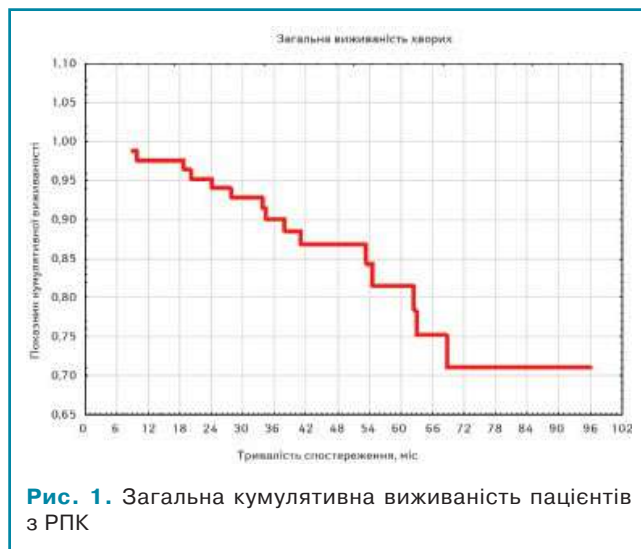


Рис. 1. Загальна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК

Для загальної сукупності хворих на 36-му міс спостереження загальна виживаність становить 90%, на 60-му — 81,5% відповідно.

У структурі дослідженої групи 13 пацієнтів отримали тільки хірургічне втручання без неoad'ювантного лікування (15,5%), хіміопроменеву терапію дистанційною гамма-терапією (ХТ ДГТ, променеве лікування з потенціюванням капєцитабіном) — 30 осіб (35,7%), тотальну неoad'ювантну терапію (ТНТ) — 20 хворих, яким проведено курси поліхіміотерапії (ПХТ) з наступною променевою терапією (інтенсив). Варто зазначити, що група пацієнтів ТНТ — це хворі з місцево-поширеним РПК (III стадія захворювання), саме тому вони характеризуються нижчими показниками виживаності в кореляції з іншими досліджуваними пацієнтами. Усі інші групи охоплюють пацієнтів з непоширеним РПК — II стадією патології.

У подальшому вивчено вплив методів лікування на загальну виживаність хворих (рис. 2).

Згідно з отриманими результатами вищі показники кумулятивної виживаності зафіксовані в групах з неoad'ювантною променевою терапією (табл. 1).

Відповідно до цих даних статистично достовірну різницю відмічаємо між дослідними групами, починаючи з 48-го міс спостереження: нижча загальна виживаність у 1,4 раза у пацієнтів, які отримали хіміотерапевтичне лікування з наступною променевою терапією та хірургічне лікування, порівняно з хворими, що отримали променеву терапію з потенціюванням.

Починаючи з 60-го міс, не залишилися на спостереженні пацієнтів, які отримали в неoad'ювантні хіміотерапевтичне лікування з наступною променевою терапією. Вищі показники виживаності встановлено у хворих з неoad'ювантним лікуванням: променева терапія за інтенсивною програмою та променева терапія з потенціюванням (між вищевказаними пацієнтами виявлено однаковий рівень виживаності). Так, загальна виживаність хворих,

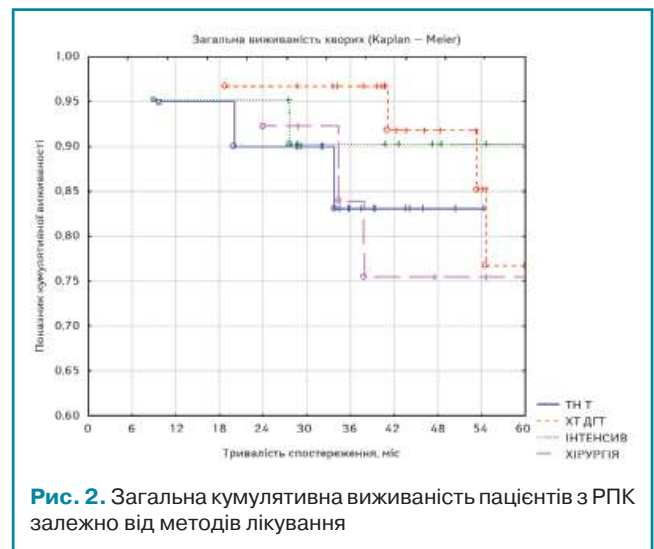


Рис. 2. Загальна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК залежно від методів лікування

Таблиця 1. Загальна виживаність (%) пацієнтів з РПК залежно від стадії захворювання

Група	Час спостереження (міс)					p
	12	24	36	48*	60*, &, &, &, &	
ТНТ (19)	92,6 ±5,8	85,4 ±7,8	75,9 ±10,0	60,1 ±16,8		p > 0,05
ХТ ДГТ (30)	96,7 ±3,3	91,9 ±4,9	88,6 ±5,7	82,4 ±7,3	69,9 ±10,3	*p 1–2 < 0,0 *p 1–3 < 0,05
Інтенсив (21)	93,0 ±5,5	88,4 ±6,9	81,3 ±8,5	76,2 ±9,3	70,4 ±10,3	*p 2–3 < 0,05 *p 1–4 < 0,05
Хірургія (13)	92,5 ±7,3	85,5 ±9,5	71,5 ±12,0	60,6 ±13,1	53,0 ±13,5	*p 2–4 < 0,05 *p 3–4 < 0,05

яким не проведено ад'ювантну терапію, у 1,3 раза нижча на 60-му міс спостереження порівняно з пацієнтами з неoad'ювантним лікуванням.

На наступному етапі вивченню підлягала безрецидивна виживаність хворих на РПК (рис. 3).

Для загальної групи досліджуваних пацієнтів без розподілу на групи згідно з отриманим лікуванням на 36-му міс спостереження безрецидивна виживаність становить 52%, на 60-му — 31% відповідно.

У подальшому вивченню підлягала безрецидивна виживаність пацієнтів залежно від методів неoad'ювантної терапії та проаналізовано їх кумулятивну виживаність (рис. 4).

Згідно з отриманими результатами вищі показники кумулятивної виживаності встановлено в групах з неoad'ювантним лікуванням (табл. 2).

Відповідно до аналізу отриманого масиву даних, починаючи з 36-го міс спостереження не залишилися хворих без рецидиву РПК, яким на доопераційному етапі проведено курси ПХТ з наступною променевою терапією.

Починаючи з 48-го міс спостереження у всіх пацієнтів, яким не проведено неoad'ювантної терапії, відбувся рецидив РПК.

Отже, з 4-го року спостереження відсутність розвитку рецидиву виявляли тільки у хворих, які на доопераційному етапі отримали променеву терапію за інтенсивною програмою та променеву терапію з потенціюванням. Статистично не встановлено достовірної різниці між вищевказаними групами пацієнтів за рівнем кумулятивної виживаності: так, на 60-му міс дослідження безрецидивна кумулятивна виживаність у пацієнтів, у неoad'ювантне лікування яких

додано проведення променевої терапії за інтенсивною програмою, становить 17,1%, у хворих, яким у доопераційний період проведено променеву терапію з потенціюванням хіміопрепаратами, — 15,9%.

Прогностичний вплив NLR на виживаність при РПК

Згідно з даними медичної літератури негативним прогностичним фактором є співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів $NLR > 4$.

На першому етапі дослідження вивченню підлягала кореляція NLR із загальною виживаністю пацієнтів з РПК.

Для розуміння впливу мінімального (NLR 1,2) середнього (NLR 4) та максимального (NLR 9) значень NLR у хворих на РПК проведено індивідуальний прогноз загальної виживаності пацієнтів за допомогою побудови регресії Кокса (табл. 3).

Згідно з отриманими результатами значно гірші прогнозовані моделі загальної виживаності хворих на РПК при максимальному NLR (рис. 5).

Відповідно до отриманих даних прогнозована загальна виживаність пацієнтів при максимальних значеннях NLR на 3-му році спостереження становить 75%, на 5-му — 58%, що є значно гіршим показником порівняно з регресією Кокса при середніх значеннях NLR (рис. 6).

Аналізуючи отримані результати, при середніх значеннях NLR 3-річна загальна виживаність на 17% вища порівняно з прогнозованою виживаністю у групі пацієнтів з максимальним значенням NLR, тоді як на 5-му році спостереження — на 26% відповідно.

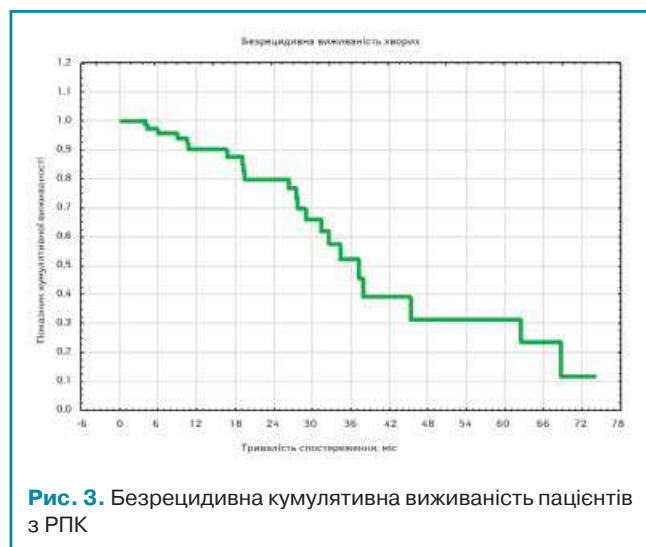


Рис. 3. Безрецидивна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК

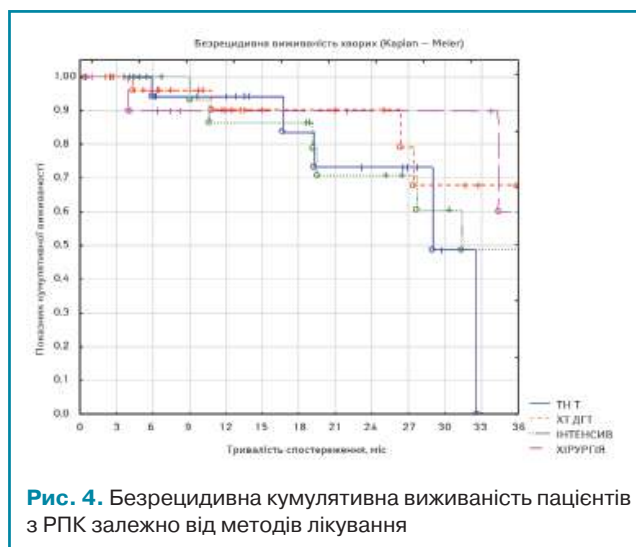


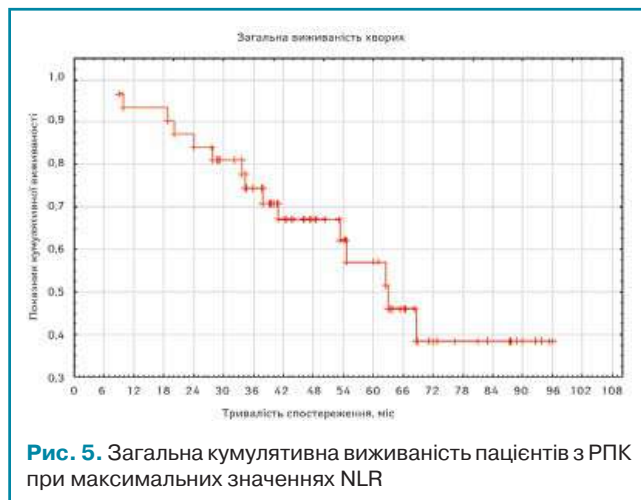
Рис. 4. Безрецидивна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК залежно від методів лікування

Таблиця 2. Безрецидивна виживаність (%) пацієнтів з РПК залежно від стадії захворювання

Група, (n)	Час спостереження (міс)					p
	12	24	36	48*	60*, &, ^, &	
ТНТ (19)	91,2 ±6,9	71,8 ±13,5				p > 0,05
ХТ ДГТ (30)	91,4 ±5,9	83,1 ±9,6	56,5 ±15,7	28,2 ±18,1	15,9 ±13,7	
Інтенсив (21)	84,7 ±8,9	67,9 ±11,9	48,6 ±14,5	30,4 ±14,9	17,1 ±12,9	
Хірургія (13)	83,9 ±12,4	67,1 ±18,0	42,0 ±19,8			

Таблиця 3. Індивідуальний прогноз загальної виживаності пацієнтів на РПК в кореляції з NLR, %

Значення NLR	Час спостереження (міс)					p
	12	24*, ^	36*, &, ^	48*, &, ^	60*, &, ^	
Мінімальне (1, 2)	99	98	96,9	95,6	93,9	p > 0,05
Середнє (4)	98	95	92	88	84	
Максимальне (9)	92	85	75	68	58	



Статистично достовірна відмінність у вищевказаних групах пацієнтів зафіксована з 24-го міс спостереження і зберігається на всіх досліджуваних інтервалах.

Найвищі прогнозовані показники загальної виживаності досліджуваних хворих визначаються при мінімальних значеннях NLR (рис. 7).

На 3-му році спостереження прогнозована загальна виживаність хворих при мінімальних значеннях NLR становить 96,9%, що на 4,9 та 21,9% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR, статистична достовірність значуща для всіх досліджуваних груп.

5-річна прогнозована загальна виживаність хворих при мінімальних значеннях NLR становить 93,9%, що на 9,9 та 35,9% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR, статистична достовірність значуща для всіх досліджуваних груп.

У подальшому вивчено корелятивну залежність між значенням NLR та безрецидивною виживаністю пацієнтів (табл. 4).

На всіх досліджуваних інтервалах спостереження встановлені аналогічні результати прогнозованої безрецидивної та загальної виживаності хворих на РПК: значно гірші показники регресії Кокса у хворих на РПК при максимальному NLR (рис. 8).

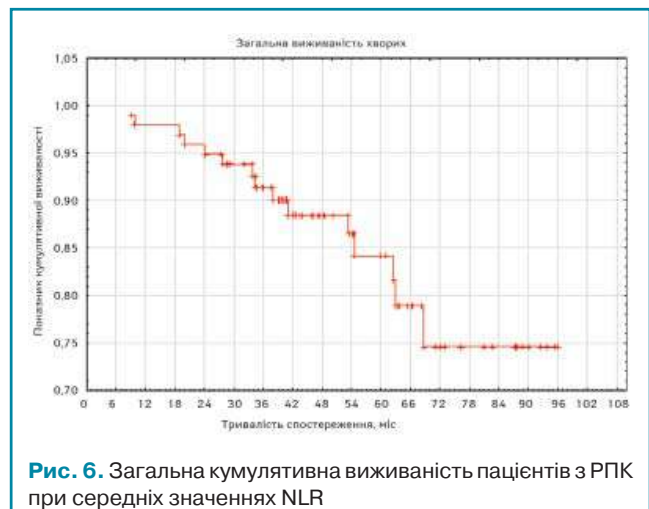
Згідно з отриманими даними прогнозована загальна виживаність пацієнтів при максимальних значеннях NLR на 3-му році спостереження становить 32%, на 5-му — 20%, що є значно гіршим порівняно з регресією Кокса при середніх значеннях NLR (рис. 9).

Відповідно до отриманих результатів при середніх значеннях NLR 3-річна загальна виживаність на 21% вища порівняно з прогнозованою виживаністю у групі пацієнтів з максимальним значенням NLR, тоді як на 5-му році спостереження — на 14% відповідно.

Статистично достовірна відмінність у вищевказаних групах пацієнтів простежується з 24-го міс спостереження і зберігається на всіх досліджуваних інтервалах.

Найвищі та статистично достовірніші прогнозовані показники безрецидивної виживаності хворих визначаються при мінімальних значеннях NLR (рис. 10).

На 3-му році спостереження прогнозована безрецидивна виживаність хворих при мінімальних значеннях NLR



становить 64%, що на 11 та 32% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR.

5-річна прогнозована безрецидивна виживаність хворих при мінімальних значеннях NLR становить 48%, що на 14 та 28% вище порівняно з регресіями Кокса для середніх та максимальних значень NLR, статистична достовірність значуща для всіх досліджуваних груп.

Отже, провівши аналіз отриманих даних залежності прогнозованої виживаності при РПК з NLR, встановлено, що вищі показники як загальної, так і безрецидивної виживаності пацієнтів визначаються при мінімальному значенні NLR, що співставляється з даними наукової літератури.

3-річна загальна та безрецидивна виживаність при мінімальному NLR становлять 96,9 та 64% відповідно, аналогічні показники прогнозованої 5-річної виживаності становлять 93,9 та 48%.

Найгірші прогнозовані показники загальної та безрецидивної виживаності хворих при максимальному значенні NLR, а саме 3-річна загальна та безрецидивна виживаність — 75 та 32% відповідно, аналогічні показники прогнозованої 5-річної виживаності становлять 58 та 20%.

Таблиця 4. Індивідуальний прогноз безрецидивної виживаності пацієнтів з РПК в кореляції з NLR, %

Значення NLR	Час спостереження (міс)					p
	12	24 ^{a, *}	36 ^{a, *}	48 ^{a, *}	60 ^{a, *}	
Мінімальне (1, 2)	93	87	64	48	48	p > 0,05
Середнє (4)	90	81	53	34	34	*p 1-2 < 0,05
Максимальне (9)	88	71	32	20	20	*p 1-3 < 0,05 *p 2-3 < 0,05

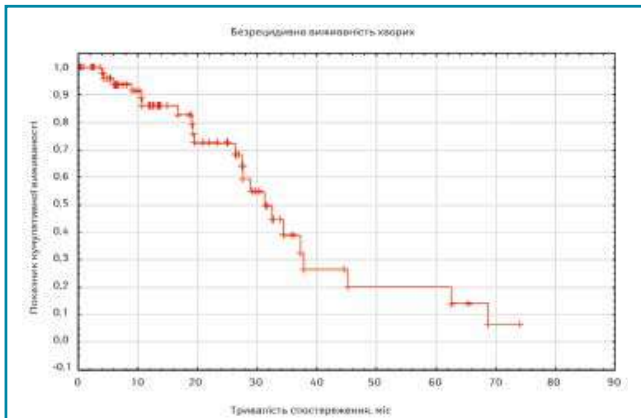


Рис. 8. Безрецидивна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК при максимальних значеннях NLR

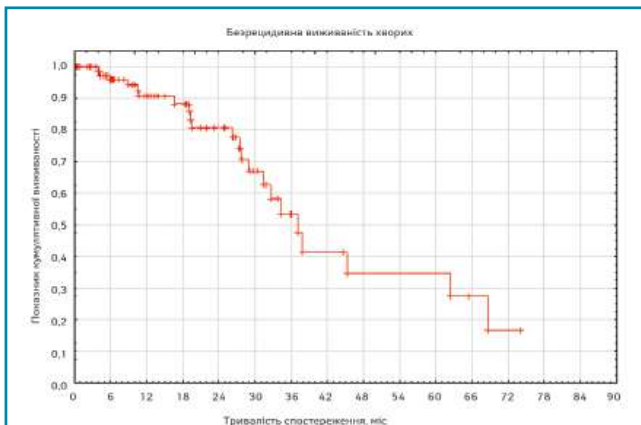


Рис. 9. Безрецидивна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК при середніх значеннях NLR

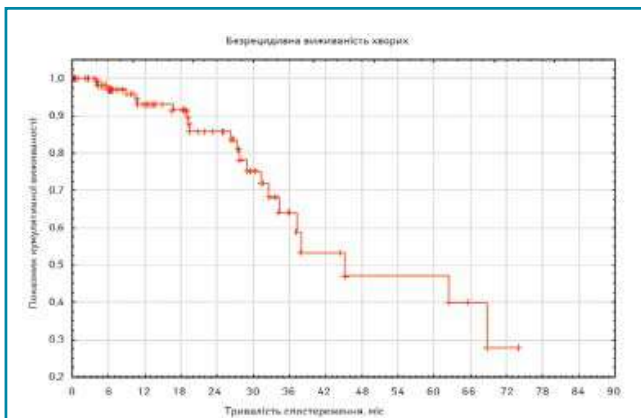


Рис. 10. Безрецидивна кумулятивна виживаність пацієнтів з РПК при мінімальних значеннях NLR

ВИСНОВКИ

При проведенні неoad'ювантного лікування у пацієнтів з РПК статистично достовірно встановлено вищі показники як загальної (виживаність хворих, яким не проведено ад'ювантну терапію, у 1,3 раза нижча на 60-му міс спостереження порівняно з пацієнтами з неoad'ювантним лікуванням), так і безрецидивної виживаності (з 4-го року спостереження відсутність рецидиву виявляли тільки у 17,1% всіх хворих, які на доопераційному етапі отримали променеву терапію за інтенсивною програмою, та у 15,9% усіх пацієнтів, у яких проведено променеву терапію з потенціюванням).

На всіх досліджуваних інтервалах спостереження прослідковуються аналогічні результати прогнозованої безрецидивної та загальної виживаності хворих на РПК залежно від NLR: значно гірші показники регресії Кокса у хворих на РПК при максимальному NLR: 3-річна загальна та безрецидивна виживаність при мінімальному NLR становлять 96,9 та 64% відповідно, аналогічні показники прогнозованої 5-річної виживаності становлять 93,9 та 48% при максимальному значенні NLR, а саме 3-річна загальна та безрецидивна виживаність — 75 та 32% відповідно, аналогічні показники прогнозованої 5-річної виживаності становлять 58 та 20%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. WCRF International. Colorectal cancer statistics. Retrieved from www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer-statistics.
2. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горюх, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2023). Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України (Vol. 24). Кропивницький: Поліум.
3. Xuan, Z., Junjun, M., Zhanwei, F., Hong, H., Zhang, L., Xue, P., ... Zheng, M. (2021). Prognostic value of apical lymph node metastasis at the inferior mesenteric artery in sigmoid and rectal cancer patients who undergo laparoscopic surgery. *Journal of Surgical Oncology*, 123(1), 88–94. doi: 10.1002/jso.26346.
4. Petrelli, F., Trevisan, F., Cabiddu, M., Sgroi, G., Bruschi, L., Rausa, E., ... Turati, L. (2020). Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Annals of Surgery*, 271(3), 440–448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
5. Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., Enker, W. E., Turnbull, A. D., Coit, D. G., ... Brennan, M. F. (1997). Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 15(3), 938–946. doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.938.
6. Mounika, R. N., & Ananthamurthy, A. (2023). Lymph node yield in colorectal cancer specimens and its impact on pathological staging: Does number matter? *Journal of Cancer Research & Therapy*, 19(3), 671–674. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_980_21.
7. Breedis, C., & Young, G. (1954). The blood supply of neoplasms in the liver. *American Journal of Pathology*, 30(5), 969–977.
8. Ensminger, W. D., & Gyves, J. W. (1983). Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 10(2), 176–182.
9. Iveson, T. J., Sobrero, A. F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F.-S., Meyers, J. P., ... Paul, J. (2021). Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 631–641. doi: 10.1200/JCO.20.01330.

Analysis of treatment outcomes in patients with rectal cancer. Prognostic influence of neutrophil-lymphocyte index on survival

Y.D. Partykevych

Precarpathian Clinical Oncology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council, Ukraine

Abstract. Purpose. To improve the effectiveness of surgical treatment of patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy by studying the rates of overall and recurrence-free survival and analysing prognostic factors. **Materials and methods of the study.** The study analysed the results of treatment of 84 patients with rectal cancer who received treatment at the municipal non-profit enterprise «Precarpathian Clinical Oncology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council» in 2016–2021. All patients operated on by the author of the study were included in the study. At the first stage, the recurrence-free and overall survival of patients with rectal cancer was studied and analysed in correlation with the treatment received. At the second stage, the effect of the neutrophil-lymphocyte index on survival was studied by constructing Cox regression. **Results.** Higher rates of overall survival were observed in patients with neoadjuvant treatment: intensive care radiotherapy and radiotherapy with potentiation (the same survival rate was observed among the above patients). Thus, the overall survival rate of patients who did not receive adjuvant treatment is 1.3 times lower at the 60th month of follow-up compared to patients with neoadjuvant treatment. It was determined that from the 4th year of observation, recurrence was not observed only in patients who received intensive radiotherapy and radiotherapy with potentiation at the preoperative stage. Statistically, there was no significant difference between the above groups of patients in terms of cumulative survival: for example, at the 60th months of follow-up, the recurrence-free cumulative survival rate in patients whose neoadjuvant treatment included intensive radiotherapy was 17.1%, and in patients who received radiotherapy with chemotherapy potentiation before surgery it was 15.9%. Analysing the effect of neutrophil-lymphocyte index (NLI)

on survival by constructing Cox regression, the following results were obtained: in the 3rd year of follow-up, the predicted overall survival of patients with minimal NLI values is 96.9%, which is 4.9% and 21.9% higher compared to Cox regression for average and maximum NLI values; statistical significance is substantial for all study groups. The 5-year prognostic overall survival rate for patients with minimal NLI values is 93.9%, which is 9.9% and 35.9% higher compared to Cox regression for average and maximum NLI values; statistical significance is substantial for all study groups. The 3-year predicted recurrence-free survival rate at the lowest NLI is 64%, and the similar 5-year predicted survival rate for this group is 48%. The predicted rates of recurrence-free survival of patients with the maximum NLI value were the worst: 3-year recurrence-free survival rate — 32%, predicted 5-year survival rate — 20%. **Conclusions.** The use of neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer statistically significantly improves both overall and progression-free survival. At all studied observation intervals, similar results of the predicted

recurrence-free and overall survival of patients with rectal cancer depending on the neutrophil-lymphocyte index are observed: significantly worse Cox regression is in patients with rectal cancer with maximum NLI.

Key words: rectal cancer; survival in rectal cancer; neutrophil-lymphocyte index; prognostic factors in rectal cancer.

Адреса для листування:

Партикевич Юрій Дмитрович

77458, м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17

Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради

E-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

Correspondence:

Yuriy Partykevych

17 Medichna str., Ivano-Frankivsk, 77458

Prekarpathian Clinical Oncology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council

E-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

О.І. Солодянникова¹, Я.В. Кметюк², О.Ю. Столярова¹, В.В. Даниленко¹, Г.Г. Сукач¹

Сорафеніб у лікуванні йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

Одержано 15.04.2024

Прийнято до друку 22.04.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32250

Мета роботи — розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ). **Матеріали і методи дослідження.** Проліковано 20 хворих з йодонегативними метастазами ДРЩЗ, з яких у 10 ефективність лікування оцінювали за допомогою скінтиграфії всього тіла (СВТ) з ^{99m}Tc-MIBI. У 10 пацієнтів безпосередні результати терапії інгібіторами тирозинкінази оцінювали за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з ¹⁸F-ФДГ. 8 осіб залучили у групу, в якій відмічалося ураження кісток і лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана — 57,8±3,9 року, з них жінок — 24, чоловіків — 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31 особи, фолікулярний — у 5 осіб, папілярно-фолікулярний — у 2 хворих. Дослідження проводилося з використанням наступних технічних засобів — 2-детекторної гамма-камери фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонного емісійного комп'ютерного томографа (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (Німеччина). ПЕТ/комп'ютерну томографію (КТ) проводили на комбінованому томографі «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина) згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ядерної медицини (European Association of Nuclear Medicine — EANM). У групі порівняння охоплено 20 пацієнтів з йодопозитивними метастазами ДРЩЗ. **Результати.** До початку терапії 10 хворим на ДРЩЗ проведено СВТ з ^{99m}Tc-MIBI і повторне дослідження через 3 міс з метою оцінки ефективності лікування. Після проведення діагностичного обстеження пацієнтам призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування. Унаслідок терапії досягнуто регресії вогнища в легенях у межах 70%. Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з ^{99m}Tc-MIBI. 10 пацієнтів, яким до лікування було проведено первинне діагностичне дослідження за допомогою ПЕТ/КТ — ¹⁸F-ФДГ, також проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар®. Завдяки діагностичному скануванню з ¹⁸F-ФДГ після проведеної терапії виявили зниження функціональної активності вогнища в зоні шиї, однак зменшення розміру не зафіксовано. **Висновки.** Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалося зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності. У проведених дослідженнях доведено можливість використання методик з нейодними радіофармпрепаратами (РФП) (^{99m}Tc-MIBI) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ. ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ. За відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії із сумарною осередковою дозою (СОД) 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність. Соціальне та економічне значення одержаних результатів унаслідок виконання дослідження дозволили покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатної частини хворих на ДРЩЗ, здешевити спостереження пацієнтів з йодонегативними формами ДРЩЗ.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози; радіойодонегативні метастази; нейодні РФП; ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ; таргетна терапія.

119

ВСТУП

Важливість проблеми визначається тим, що останніми роками зросла кількість (4–20%) радіойодорезистентних (РР) метастазів ДРЩЗ, клітини яких не можуть накопичувати радіойод, а радіойодотерапія (РЙТ) як метод лікування стає для таких хворих не-ефективною [1]. Терапія цієї категорії пацієнтів проводиться згідно з протоколами Європейського консенсусу щодо ведення хворих на диференційовану карциному щитоподібної залози (European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, 2010), РЙТ є обов'язковим етапом комплексного лікування ДРЩЗ.

Останніми роками в Україні зареєстровані та почали застосовувати в лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб), проте лише в поодиноких дослідженнях вивчали цитологічні аспекти в прогнозуванні РР папілярного раку щитоподібної залози [2], не виявляли поєднаність кількісних показників радіонуклідних метаболічних зображень (СВТ з нейодними РФП та ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ) та цитологічних особливостей тиреоцитів. Важливим є і те, що науково-клінічні аспекти терапії РР папілярного раку щитоподібної залози та розробки адекватних способів оцінки ефективності лікування в українській онкології та радіології практично не досліджувалися.

РР осередків ДРЩЗ тією чи іншою мірою розвивається первинно або в процесі лікування у 5–15% хворих [3]. Розвиток

РР суттєво погіршує прогноз, знижуючи загальну 10-річну виживаність до 10%. Виживаність хворих на РР ДРЩЗ із віддаленими метастазами становить 2,5–3,5 року.

Щодо лікування йодонегативних форм ДРЩЗ, досліджуються можливості хіміотерапії. У джерелах медичної літератури наводяться результати застосування комбінації доксорубіцин + цисплатин, однак відмічається її підвищена токсичність [1]. Представлені перші результати клінічних досліджень із застосування молекулярно-таргетних препаратів, деякі з них уже застосовуються в схемах лікування рефрактерних форм ДРЩЗ [4–6].

Згідно з результатами багатоцентрових клінічних досліджень інгібітори протеїнкіназ суттєво знижують ризик прогресування онкопатології, що становить 41% порівняно з плацебо. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) дорівнює 10,8 міс у групі сорафенібу (Нексавар®) порівняно з 5,8 міс у групі плацебо. Максимальне зменшення цільової ділянки ураження досягається у 73% хворих у групі застосування сорафенібу порівняно з 27% у групі плацебо. Контроль над захворюванням встановлюється у 54% пацієнтів завдяки стабілізації процесу на тлі нормалізації показників тироглобуліну.

Слід також зазначити, що на основі даних доказової медицини (рівень 1А) препарат Нексавар® (сорафеніб) включений до схеми лікування метастатичного прогресуючого ДРЩЗ, рефрактерного до терапії радіоактивним йодом, у 2014 р. відповідно до Амери-

канських рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN).

Так, проблема лікування та його ефективності при йодонегативних формах ДРЩЗ в Україні вивчена недостатньо, тому **метою нашого дослідження** стало вивчення впливу таргетних препаратів на йодонегативні метастази ДРЩЗ та використання радіонуклідних методів оцінки його ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проліковано 20 хворих з йодонегативними метастазами ДРЩЗ. Йодонегативний характер рецидивів та метастазів визначався за допомогою СВТ з нейодними РФП — ^{99m}Tc -MIBI, ПЕТ з ^{18}F -ФДГ. 8 пацієнтів залучено в групу, в якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювали за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана — $57,8 \pm 3,9$ року. З них жінок — 11, чоловіків — 9. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 17 осіб, фолікулярний — у 3 пацієнтів.

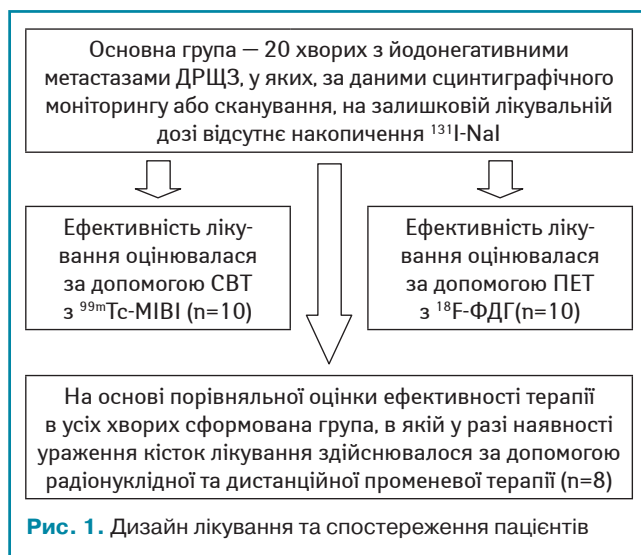
Лікування та спостереження хворих проводили за наступною схемою (рис. 1).

Методика лікування сорафенібом. Застосування препарату сорафенібу (Нексавар®) в якості пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів з ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії, проводиться в дозі 800 мг на добу (2 табл. по 200 мг два рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваним та керованим профілем побічних явищ. Механізм дії препарату Нексавар® базується на тому, що він є інгібітором низки ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*. Доведено, що сорафеніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінрази (с-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінрази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

Основними критеріями оцінки ефективності препарату були результати сцинтиграфічних досліджень з нейодними РФП та динаміка показників онкомаркера — тироглобуліну.

Оцінювання ефективності лікування сорафенібом у першій групі проводили з ^{99m}Tc -MIBI в індикаторній дозі 450–500 МБк. Препарат вводився внутрішньовенно. Дослідження проводили на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розрішення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10%. Запис діагностичного зображення здійснювався через 40–60 хв після внутрішньовенного введення 450–500 МБк з ^{99m}Tc -MIBI з наступними параметрами:

- розмір матриці 128×128;
- швидкість просування столу залежно від маси тіла пацієнта;
- становила від 6 до 10 см/хв;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.



У разі потреби здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з ^{99m}Tc -MIBI з розміром матриці 128×128 і набором не менше 250 000 імпульсів на кадр.

Отримані дані оброблялися за допомогою комп'ютерного забезпечення «Syngo» (фірма «Siemens Healthcare»). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову «зон інтересу», кривих «активність — час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок/фон». Побудова кривих «активність — час» дозволяла виявити оптимальні інтервали для сумарних кадрів, а проведення статичної сцинтиграфії в декількох проєкціях або ОФЕКТ — підвищити точність топографічної діагностики.

Коефіцієнт відносного накопичення РФП у метастатичних осередках визначався за формулою:

$$P = \frac{N_T 100}{N_F},$$

де P — коефіцієнт відносного накопичення РФП у метастатичних осередках, %;

N_T — кількість імпульсів на 1 піксель у «зоні інтересу», побудованої на осередку метастазу;

N_F — кількість імпульсів на 1 піксель у «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної тканини.

Усі радіонуклідні дослідження виконувалися на 2-детекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та ОФЕКТ Е. САМ 180 фірми «Siemens» (Німеччина).

У 3-й групі порівняння ефективності лікування сорафенібом оцінювалася за допомогою ПЕТ/КТ-обстеження.

Перед дослідженням проводиться контроль рівня глюкози в плазмі крові та лише після цього — встановлення допустимих значень <11 ммоль/л або <200 мг/дл, щоб дослідження ПЕТ з ^{18}F -ФДГ могло бути виконаним. Якщо рівень глюкози в плазмі крові становить >11 ммоль/л, дослідження має бути перенесене. Аналіз крові на рівень глюкози повинен бути виконаний за допомогою каліброваного і затвердженого методу, оскільки використовується в якості поправки при визначенні рівня накопичення РФП. Для клінічних досліджень рекомендовані верхні показники рівня глюкози в діапазоні від 7 до 8,3 ммоль/л.

Дозування РФП здійснюється стандартним методом, виходячи з маси тіла пацієнта. Введення препарату проводилося внутрішньовенно з подальшим промиванням місця ін'єкції 10 мл фізіологічного розчину.

Під час ін'єкції ^{18}F -ФДГ і подальшої фази поглинання РФП пацієнт повинен бути в положенні сидячи або лежачи у спокійному стані, щоб мінімізувати накопичення ^{18}F -ФДГ у м'язах. З метою мінімізації накопичення ^{18}F -ФДГ в «бурій жировій тканині» увесь час перебування пацієнта повинно бути в теплому приміщенні.

Серед пролікованих не було хворих з цукровим діабетом (ЦД), що потребували особливого протоколу дослідження.

Значення активності ^{18}F -ФДГ визначаються типом сканування та розраховуються згідно з показниками маси тіла. Так, в разі 2D-сканування — 5 МБк/кг маси тіла, у випадку 3D-сканування — 2,5 МБк/кг маси тіла. У середньому при масі тіла 75–80 кг і введеній активності 180 МБк ефективна доза опромінення при ПЕТ-дослідженні становить близько 6–11 мЗв. Складові від ^{18}F -ФДГ дорівнює близько 3–4 мЗв, решта належить до КТ.

Рекомендований інтервал між часом введення ^{18}F -ФДГ та початком сканування становить 60 хв. Зміни часового інтервалу повинні чітко фіксуватися, так як від цього залежить вимірювання значень накопичення РФП.

Стандартизоване значення накопичення ^{18}F -ФДГ (SUV) використовувалося як додаток до візуальної оцінки і розраховувалося за формулою:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Act}_{\text{voi}} (\text{kBq/ml})}{\text{Act}_{\text{administered}} (\text{MBq})/\text{BW}(\text{kg})},$$

де Act_{voi} — активність, виміряна в «об'ємі інтересу»;

$Act_{administered}$ — введена активність з поправкою на фізичний розпад ^{18}F -ФДГ;

BW — маса тіла.

При виконанні ПЕТ/КТ враховувалося, що між попереднім діагностичним обстеженням чи курсом лікування має бути певний інтервал — не менше 21 доби.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою пакетів програм «Axum v 5.0», «Statistica v 5.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В основну групу спостереження залучено 20 хворих з йодонегативним раком щитоподібної залози. Перед проведенням лікування таргетним препаратом пацієнтам проводили СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI для підтвердження наявності йодонегативних вогнищ, оскільки на скануванні діагностичному або постлікувальному з ^{131}I -NaI накопичення РФП не відмічено.

В основній групі у 12 пацієнтів зафіксовано метастази в легені, які виявлено за допомогою КТ. На СВТ при використанні максимальної діагностичної дози (200 МБк) накопичення РФП не встановлено. У 4 пацієнтів розвинулися метастази в середостіння, а ще у 4 — в лімфатичні вузли ший (надключичні справа та підключичні зліва).

В окрему групу охоплено 8 пацієнтів, у яких відмічалася ураження кісток, у 5 з них лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік хворих коливався в діапазоні від 43 до 76 років, медіана — 57,8±3,9 року, з них жінок — 11, чоловіків — 9. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 17 осіб, фолікулярний — у 3 хворих.

До початку терапії 10 хворим з ДРЩЗ проведено СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI і повторне дослідження через 3 міс з метою оцінки ефективності лікування.

Наводимо клінічний приклад СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI у пацієнта з ДРЩЗ та йодорефрактерністю за результатами останніх постлікувальних сканувань (рис. 2).

На сцинтиграфічному планарному зображенні з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в передній та задній проекції візуалізуються множинні вогнища ураження легень при первинному диференційному йодонегативному раку щитоподібної залози.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування. Досягнуто регресії вогнища в легенях у межах 70% (рис. 3). Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI.

Як візуалізовано на рис. 3, після таргетної терапії на сцинтиграфічному зображенні відмічається зменшення функціональної активності метастатичних вогнищ.

10 пацієнтів, яким до лікування проведено дослідження ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ, також були проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар®.

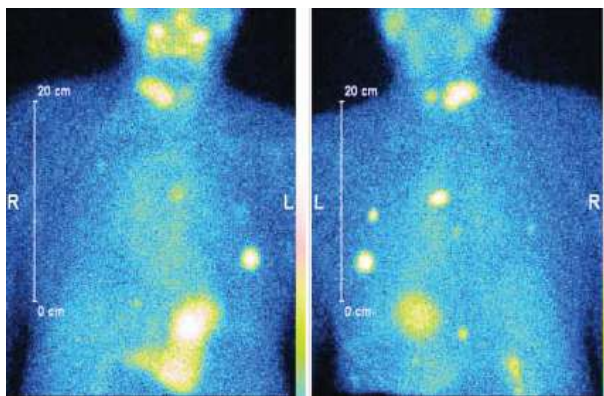


Рис. 2. СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища)

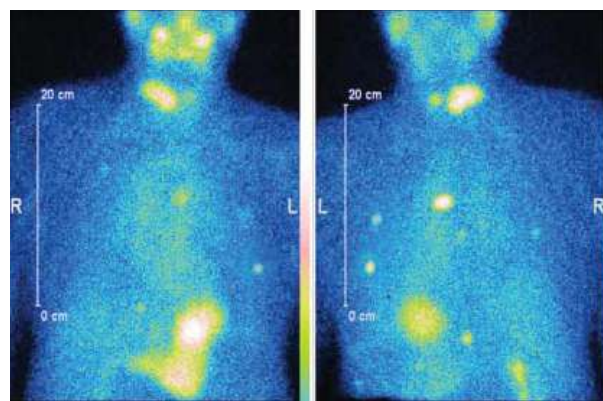


Рис. 3. СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища) після таргетної терапії

В якості ілюстрації наводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у пацієнтів з йодонегативними вогнищами ДРЩЗ з метою діагностики та постлікувального моніторингу.

Хворий А., папілярний рак щитоподібної залози, 4 курси РЙТ, відсутність накопичення ^{131}I -NaI на постлікувальному скані після 3-го курсу. За даними ультразвукового та КТ-обстежень — підозра на можливі вогнища в зоні ший та легень. Хворому назначено ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 4–5).

За даними ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ, у цього пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації РФП в зоні ший, водночас не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, ідентифіковані вогнища, за даними КТ, відповідають фіброзним змінам після перенесених запальних процесів.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування.

Діагностичне сканування з ^{18}F -ФДГ виявило зниження функціональної активності вогнища в зоні ший (SUV — від 6,9 до 4,2). Зменшення розміру вогнища не зафіксовано (рис. 6).

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5-го курсу РЙТ встановлено відсутність накопичення ^{131}I -NaI. При цьому, за даними КТ та підвище-

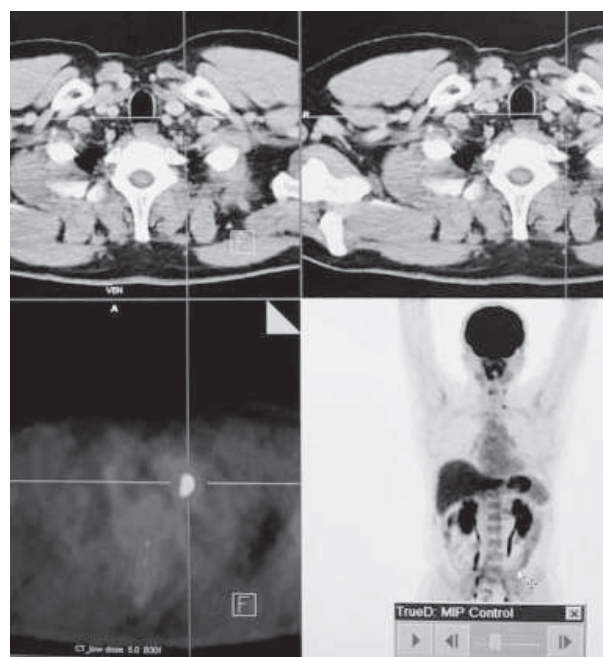


Рис. 4. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище гіперфіксації ^{18}F -ФДГ в надключичній зоні справа



Рис. 5. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище в зоні шиї

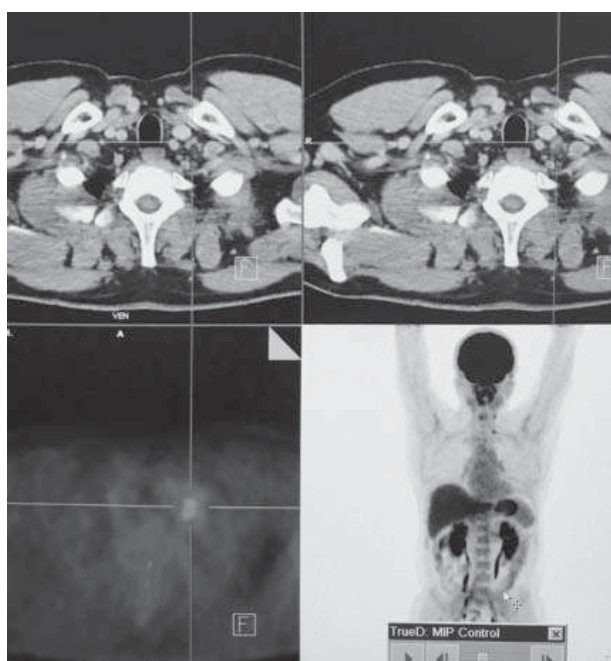


Рис. 6. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Вогнище гіперфіксації ^{18}F -ФДГ в надключичній зоні справа, метаболічне зображення після проведення таргетної терапії

ними значеннями тиреоглобуліну, можна було передбачити вірогідність метастазування. Хворому рекомендовано виконання ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 7).

На КТ-зображенні відмічається чітке вогнище в лівій легені, яке співпадає при накладанні метаболічного ПЕТ-скану. Інші дрібні вогнища відповідають фіброзним та кальцинатним утворенням.

Отже, на етапі одержання структурного зображення вже було отримано інформацію про наявність метастатичного вогнища в легені, яка була підтверджена за допомогою 3D-трансформації (рис. 8).

Наступним етапом була таргетна терапія йодонегативного метастатичного вогнища в легені. Для оцінки результативності

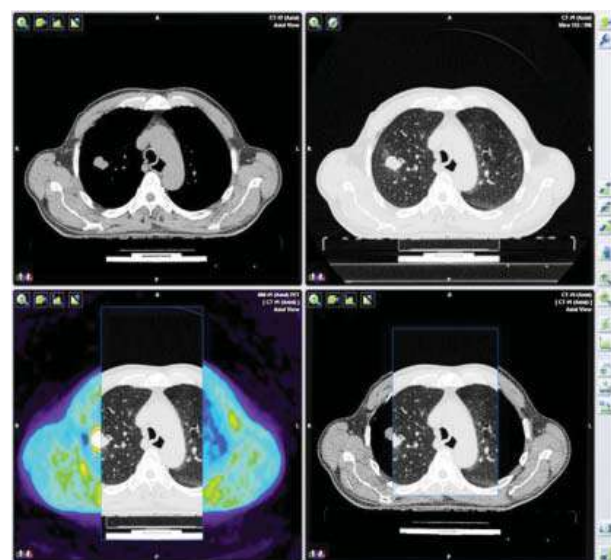


Рис. 7. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені

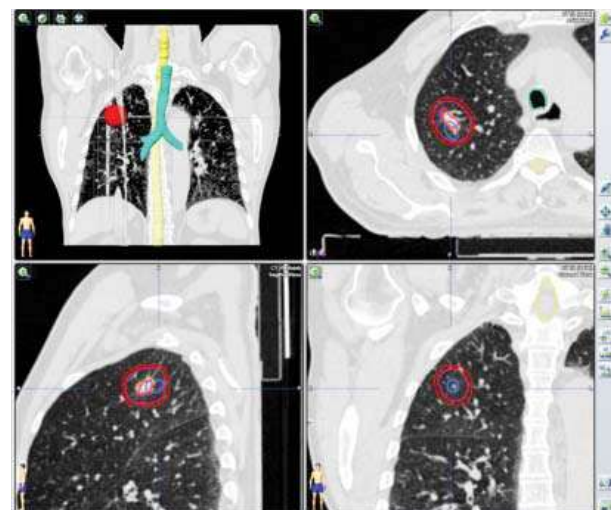


Рис. 8. Трансформація зображення — метастатичне вогнище в легені

лікування проведено ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. За даними метаболічного сканування достовірних змін як щодо розмірів вогнища, так і ступеня його функціональної активності не виявлено.

У 8 пацієнтів після проведення таргетної терапії залишалися вогнища в кістках, які продовжували накопичувати нейодний РФП при діагностичному скануванні. Цим хворим рекомендовано дистанційну променеву терапію, під час якої пацієнти одержали сумарну вогнищеву дозу 30 Гр, по 3 Гр за 10 фракцій. Ефект лікування проявився під час проведення 4–5 фракції опромінення.

Через 3 міс після дистанційної променевої терапії на остеосцинтиграфії з нейодним РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI відмічалось значне зниження відсотка накопичення препарату. У 5 хворих відсоток зменшення накопичення РФП становив $>45\%$. Разом з цим у 6 хворих больовий синдром був відсутнім, у 2 — помірно зниженим.

Отже, проведення досліджень з одержанням метаболічних зображень у пацієнтів з йодонегативною формою ДРЩЗ до та після проведення таргетної та дистанційної променевої терапії дозволило оцінити її ефективність як за розмірами метастатичного вогнища, так і рівнем його функціональної активності.

ВИСНОВКИ

1. Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалося зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.

2. У результатах проведеного дослідження підтверджено можливість використання методик з нейодними РФП (^{99m}Tc -MIBI) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

3. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ є високо інформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., ... Sherman, S. I. (2015). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
- Зелінська, Г. В., Кулініченко, Г. М., & Устименко, Г. Я. (2016). Субклональна структура популяції тиреоцитів радіоїодорефрактерних та радіоїодочутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Український радіологічний журнал*, 3, 15–18.
- Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J. P., ... Schlumberger, M. (2006). Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
- Czepczyrski, R., Gryczyrska, M., & Ruchala, M. (2016). ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear Medicine Review*, 19(2), 67–73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.
- Bannas, P., Derlin, T., Growth, M., Apostolova, I., Adam, G., Mester, J., & Klutmann, S. (2012). Can ^{18}F -FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative ^{131}I whole-body scan? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(1), 77–85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.
- Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., Leboulleux, S., Luster, M., Pitoia, F., & Pacini, F. (2014). Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(5), 356–358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.

Sorafenib in the treatment of iodine-negative differentiated thyroid cancer

O. I. Solodiannikova¹, Ya. V. Kmetiyuk², O. Yu. Stolyarova¹, V. V. Danylenko¹, G. G. Sukach¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²All-Ukrainian Center of Radiosurgery, Clinical Hospital «Feofaniya», Kyiv, Ukraine

Summary. The aim of the work is to develop a method of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer. **Materials and methods of research.** 38 patients with iodine-negative metastases of the thyroid gland were treated, of which in 10 the effectiveness of treatment was assessed by whole body scintigraphy (WBS) with ^{99m}Tc -MIBI. In 10 patients, the immediate results of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with ^{18}F -FDG. 8 patients formed a group in which bone lesions were noted and treatment was carried out with the help of radionuclide and remote radiation therapy. The mean age of patients ranged from 43 to 76, the median was 57.8±3.9, of these, women — 24, men — 14. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular — in 5, papillary-follicular — in 2. The research was carried out using the following

technical means — a two-detector gamma camera from Mediso (Hungary) and a single-photon emission computer tomograph (SPECT) «E. CAM 180» by Siemens (Germany). Positron emission tomography/Computed Tomography (PET/CT) were performed on a combined tomograph «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Germany), according to the recommendations of the European Association of Nuclear Physicians. **Results.** Prior to treatment, 10 patients with ADHD underwent WBS with ^{99m}Tc -MIBI and re-examination after three months to assess the effectiveness of treatment. After the diagnostic examination, the patients were prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. As a result of treatment, regression of the focus in the lungs was achieved within 70%. Further monitoring of the effectiveness of antitumor treatment was performed using WBS with ^{99m}Tc -MIBI. 10 patients who underwent primary diagnostic testing with PET/CT — ^{18}F -FDG prior to treatment were also treated with targeted therapy with Nexavar. Diagnostic scan with ^{18}F -FDG after therapy revealed a decrease in the functional activity of the lesion in the neck, but no decrease in the size of the lesion was observed. **Conclusions.** Treatment of iodine-negative metastases of thyroid cancer with tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decrease in the number of metastatic foci and a decrease in the level of their functional activity. Studies have confirmed the possibility of using techniques with non-iodine RFP (^{99m}Tc -MIBI) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of the thyroid gland. PET/CT with ^{18}F -FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scanning in the treatment of iodine-negative metastases of thyroid. In the absence of positive dynamics after 3–4 courses, the use of remote radiation therapy with total focal dose (TFD) 30–50 Gy is shown, which allows to reduce the volume of metastatic foci and reduce their metabolic activity. The social and economic significance of the results, as a result of the study, allowed to improve the overall and recurrence-free survival rates in the working population of patients with thyroid disease, to reduce the cost of monitoring patients with iodine-negative forms of thyroid disease.

Key words: differentiated thyroid cancer; radioiodine-negative metastases; non-iodine RFP; PET/CT with ^{18}F -FDG; targeted therapy.

Адреса для листування:

Солодяннікова Оксана Іванівна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:

Oksana Solodyannikova

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: oik2000@ukr.net

Л.С. Болгова, В.В. Мед

Плоскоклітинний рак легень розвивається з клітин альвеолярного епітелію

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

Одержано 29.04.2024

Прийнято до друку 06.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32323

Вступ. Рак легень (РЛ) посідає провідне місце за рівнем захворюваності та смертності у світі. Його діагностують у 60–70% усіх випадків на III–IV стадіях, коли вже неможливо провести повний курс лікування. У наведених даних встановлено потребу у вивченні проблеми РЛ. Одним з перших питань є визначення гістогенезу — від чого залежить рівень морфологічної діагностики й ефективність терапії. Вивченню гістогенезу залозистого РЛ присвячено багато робіт, водночас плоскоклітинний рак легень (ПРЛ) у цьому плані не висвітлений у медичній літературі. **Мета** — визначити макроскопічні та гістологічні особливості ПРЛ за операційними матеріалами. **Матеріали і методи дослідження.** Вивчені макроскопічні та гістологічні дані операційного матеріалу 15 хворих на ПРЛ, які обстежувалися і лікувалися в Державному некомерційному підприємстві (ДНП) «Національний інститут раку» у 2023 р. Препарати забарвлені гематоксиліном і еозином. Проведені імуногістохімічні дослідження з моноклональними антитілами Ki-67 та ядерним антигеном проліферуючих клітин (Proliferating Cell Nuclear Antigen — PCNA). Використано мікроскоп Olympus BX41. Матеріал верифікований гістологічним методом згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). **Результати дослідження.** Виявлений екзофітний ріст ПРЛ у бронхах у 2 (13%) хворих, у решти — перибронхіальний (87%). $\frac{1}{3}$ частина всіх хворих на ПРЛ (5 осіб, або 33%) мала багатовузловий ріст. Зафіксовано, що пухлина виявлялася на відстані 0,5–3,5 см від найближчого бронха. У гістологічному дослідженні встановлений ріст ПРЛ від базальної мембрани до центру альвеол. **Висновки.** Вивчення гістологічної структури ПРЛ дозволило виявити у всіх випадках ріст новоутворення з альвеолярного епітелію, який починається від базальної мембрани і росте до її центру, в якому відмічається некроз як відома характерна ознака епітеліальних пухлин, які інтенсивно ростуть, і настає нестача кровопостачання. Наведений патоморфоз ПРЛ у всіх досліджених препаратах підтверджується множинними морфологічними ознаками ракової тканини, її клітин і нашим пріоритетним феноменом, не представленим у науковій літературі.

Ключові слова: плоскоклітинний рак легень; макроскопічні й гістологічні особливості структури; ріст з альвеолярного епітелію.

124

ВСТУП

РЛ — найбільш смертоносний злоякісний процес у світі, який посідає провідне місце за рівнем захворюваності та смертності [2, 5, 9, 25]. Відомо також, що діагностують РЛ у 60–70% усіх випадків на III–IV стадіях, коли не завжди можна використати адекватні методи лікування. Відмічається також підвищений рівень смертності у 60–75% усіх випадків протягом 1-го року після встановлення діагнозу [9, 21]. Ситуація, що склалася, викликає стурбованість усієї медичної спільноти, учених-пульмонологів і потребує поглибленого вивчення проблеми загалом і, зокрема, гістогенезу, від чого залежить точність морфологічної діагностики, а відтак і ефективність терапії РЛ [1, 3, 4, 27].

Вивченню питання гістогенезу присвячена велика кількість експериментальних досліджень закордонних авторів. G. Ferone та співавтори [17] проаналізували 60 статей, опублікованих у XXI ст., присвячених вивченню цього питання. У результаті автори не дійшли єдиного висновку. Кожен з них зафіксував 1 чи 2 джерела розвитку РЛ. Є декілька публікацій, присвячених гістогенезу РЛ на патологоанатомічному матеріалі людини [10, 12–14, 20, 21].

Зважаючи на те, що із сучасної Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ виключено назву «бронхіоло-альвеолярний РЛ» і замінено на «вистеляючий» (lepidic), тобто залишено структурно-формальну назву, як і для інших типів залозистого новоутворення, складається думка, що автори не згодні з генезом цього типу РЛ [26, 28]. З одного боку, таке упорядкування має загальний класифікаційний сенс, але при цьому втрачається гістогенетична складова назви цього типу РЛ. З другого боку, такий крок може прямо чи опосередковано свідчити про єдине джерело розвитку різних варіантів залозистого РЛ (ЗРЛ). У ланцюгу різних досліджень стосовно гістогенезу РЛ відома монографія I. Bertonecello [11], в якій автор стверджує, що ЗРЛ розвивається виключно з альвеолярного епітелію.

Що ж стосується ПРЛ, то подібні дані відсутні. Але W. Travis припустив, що ПРЛ може розвиватися з базального епітелію бронхів [26, 28], тобто гістогенез ПРЛ досконало ще не визначений і потребує різносторонніх досліджень. Одним з таких може бути наше вивчення морфологічних аспектів операційного матеріалу від хворих на ПРЛ.

Мета — визначити макроскопічні та гістологічні особливості ПРЛ за операційними матеріалами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчені макроскопічні та гістологічні дані за операційними матеріалами 15 хворих на ПРЛ, які обстежувалися та лікувалися в ДНП «Національний інститут раку» у 2023 р. Матеріал отримували в порядку госпіталізації та під час планового оперативного лікування. Усі дані хворих зіставлені з клініко-рентгенологічними результатами обстеження, типом оперативного втручання, наявністю метастатичного ураження, вродження в плевру та іншими характеристиками. Метод забарвлення — гематоксиліном і еозином. Проведені імуногістохімічні дослідження з моноклональними антитілами Ki-67 та PCNA. Використано мікроскоп Olympus BX41. Операційний матеріал верифікований гістологічним методом згідно із сучасною ВООЗ Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин легень [26].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучені хворі віком від 48 до 77 років, 6 (40%) з них віком 60–70 років, а середній вік становив $(64,5 \pm 0,5)$ років. Чоловіків було 14 (93%) і 1 (7%) жінка віком 62 роки, у якої виявлений пухлинний процес у легенях і метастаз в 5-му ребрі. У 10 (67%) хворих виявлений 1 пухлинний вузол, а 2 і більше вузлів зафіксовано у 5 (33%) пацієнтів. У 2 з них відмічається нечіткість периферичних контурів пухлини, що можна оцінити як дифузний ріст у паренхімі легень.

Заслужує на увагу поширеність ракового процесу у 1 хворого, в якого пухлинні вузли виявлені у 2 долях. Визначений метастатичний ріст ПРЛ у лімфатичні вузли, м'які тканини і ребро. У пацієнтів більш молодого віку в 48 і 49 років патологічний процес мав поширений характер. Цікаво відмітити, що екзофітне ураження в бронхах виявлено лише у 2 (13%) хворих, а у 13 (87%) — ракова пухлина була на різній відстані від найближчого бронха. Більш детальна характеристика отриманих даних представлена в таблиці.

Гістологічне дослідження операційного матеріалу всіх 15 хворих на ПРЛ дозволило виявити ріст пухлини в альвеолах та розвиток некротичних мас у їх центрі. Чітко прослідковувалися міжальвеолярні перетинки, не рідко із судинами (рис. 1). Напрямок росту ПРЛ в альвеолах від базальної мембрани до центру підтверджується низкою морфологічних ознак. Шар клітин, які ростуть від базальної мембрани, забарвлюється більш інтенсивно, ядра в них гіперхромні.

Наступні ряди клітин над ними більш диференційовані і виглядають світлішими, а ряди клітин, що знаходяться над некротичними масами в центрі альвеол, набувають ознак лізису, й окремі клітини відпадають від солідного пласта пухлини, що прослідковується на мікрофотографіях. На окремих гістологічних зрізах можна зафіксувати частину клітини ще в солідному пласті, а друга її частина уже знаходиться серед некротичних мас (рис. 2). Крім того, за результатами проведених нами реакцій з моноклональними антитілами Ki-67 (рис. 3), і PCNA (рис. 4) встановлено, що ряд базальних клітин більш інтенсивно відреагував порівняно з клітинами над ними. Реакція свідчить про більш виражений активний проліферативний стан клітин у базальному ряду. Водночас шар ракових клітин, що прилягає до центру альвеоли, незначно реагує з моноклональними антитілами та для них характерні ознаки некротичних змін у зв'язку з активним ростом пухлини і нестачею кровопостачання [12].

ОТРИМАНІ ДАНІ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результатах макроскопічних досліджень операційного матеріалу встановлено, що лише у 2 (13%) хворих зафіксований екзофітний ріст пухлини в бронхах, у 9 (60%) — пухлинні вузли знаходилися на різній відстані — від 0,5 до 3,5 см від найближчого бронха, що не може підтвердити розвиток ПРЛ з циліндричного епітелію центральних бронхів. У спеціальних гістологічних дослідженнях виявлено, що циліндричний епітелій належить до зрілого типу, з якого не може брати початок ракова пухлина [12]. Виявлення декількох пухлинних вузлів у легенях чи в долі легені свідчить про мультифокальний ріст ПРЛ, тобто існують множинні джерела розвитку цього типу пухлини.

Низка вчених визначили місце переходу клітин базального епітелію бронха в альвеолярний, яке є найбільш вразливим до біологічних чи хімічних реагентів. Саме в цій локалізації виявляються епітеліальні клітини з найбільш вираженими реактивними і проліферативними змінами [18, 19, 22]. Епітеліальні клітини в такому місці мають ознаки «Status resistance minimum». Згадані автори створили показову схему, на якій яскраво прослідковуються перехід і зміни базального епітелію бронха в альвеолярний, тобто в цьому місці можуть розвиватися різні патологічні процеси і, зокрема, РЛ. Інші дослідники констатували наявність таких переходів упродовж усього бронхіального дерева, що може пояснити мультифокальний ріст РЛ [23]. Аналогічно таке вразливе місце

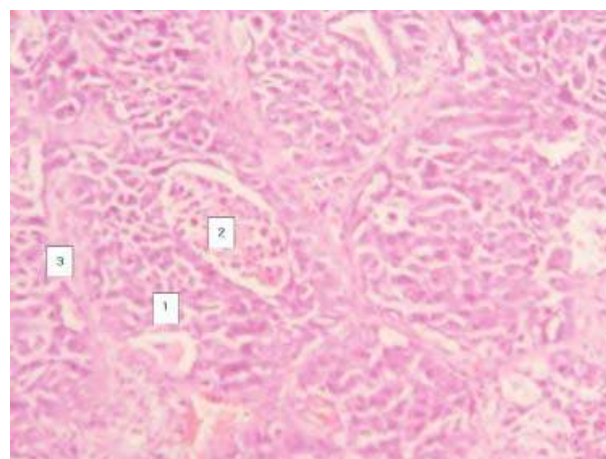


Рис. 1. ПРЛ. 1 — ріст пухлини в альвеоли; 2 — некроз; 3 — міжальвеолярні перетинки. Гістологічний препарат. Гематоксилін і еозин, $\times 200$

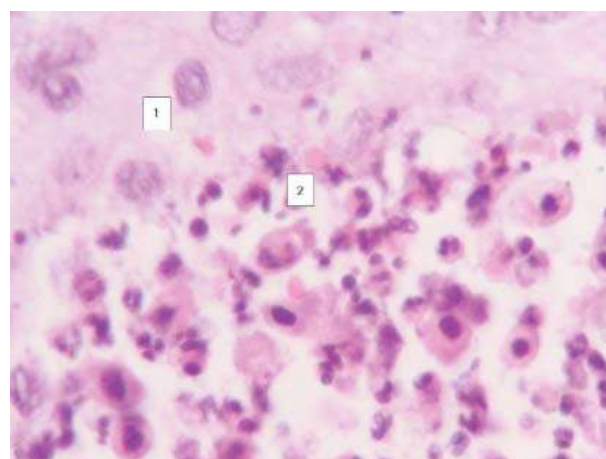


Рис. 2. ПРЛ. 1 — ріст пухлини; 2 — клітини раку відділяються від солідної ділянки і набувають цитологічних ознак, характерних для плоскоклітинного раку. Гістологічний препарат. Гематоксилін і еозин, $\times 1000$

є в людському організмі у жінок. Місце стику циліндричного епітелію цервікального каналу в плоский епітелій ектоцервіксу, де розвиваються передракові стани і рак шийки матки. На принципі отримання діагностичного матеріалу з цього вразливого місця побудований скринінг раку шийки матки у жінок усіх країн світу.

Поряд із цим декілька вчених, використовуючи різні методи дослідження і, зокрема, метод електронної мікроскопії, установили, що стовбуровою клітиною (СК) легень, а відтак і СК РЛ є альвеолоцит II типу (АІІ) [6–8, 10, 15, 16, 19, 29]. Результати наших досліджень співпадають з даними вищезгаданих авторів.

Відомо, що структурні аспекти органа часто передбачають схильність до певних захворювань. Проведені спеціальні дослідження дозволили авторам різних країн світу установити, що від бронхів різного калібру відходять бронхіоло-альвеолярні (термінальні) структури, тобто будова легень у периферичних

Таблиця. Співставлення основних клініко-макроскопічних даних за дослідженням операційних матеріалів у хворих з ПРЛ (n=15)

Клініко-морфологічні ознаки																			
Ураження легень		Тип операції		Наявність екзофіту		Відстань від пухлини до бронхів 0,5–3,5 см		Наявність багатовузлової пухлини		Вростання пухлини в плевру		Наявність метастазів							
Правої	Лівої	Лобектомія	Білобектомія											Пульмонектомія					
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
9	60	6	40	12	80	2	13	1	7	2	13	9	60	5	33	6	40	8	54

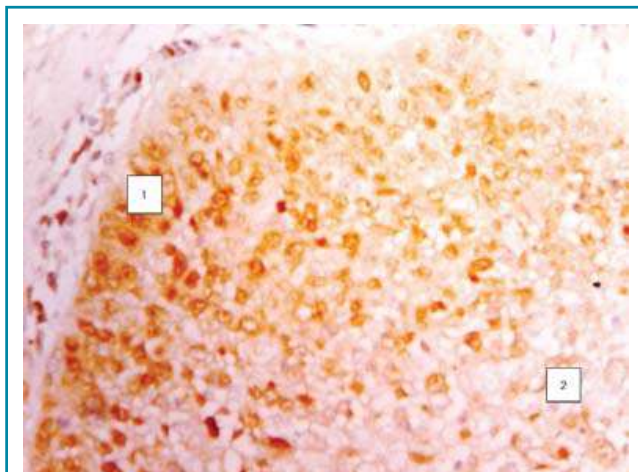


Рис. 3. ПРЛ. 1 — ріст від базальної мембрани в альвеолі; 2 — центр альвеоли. Імуногістохімія — Ki-67. Гістологічний препарат, $\times 400$

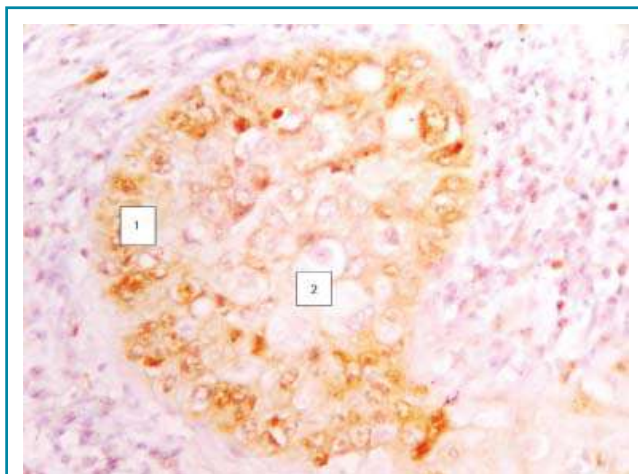


Рис. 4. ПРЛ. 1 — базальні ряди клітин в альвеолі; 2 — центр альвеоли. Імуногістохімія — PCNA. Гістологічний препарат, $\times 600$

і центральних відділах подібна, що має безпосереднє значення в розвитку РЛ [14, 24]. Важливо нагадати, що в легенях людини нараховується 300–400 млн альвеол. Цей факт має вирішальне значення при розвитку РЛ з альвеолярного епітелію і може пояснити безсимптомний початок і пізню діагностику.

Про місце початку розвитку патологічних процесів у легенях відомо з публікації L.S. Bolgova [12]. На основі морфологічних і функціональних досліджень стверджується, що всі патологічні процеси в легенях беруть початок з термінальних бронхіол. Цей факт ухвалений в анатомічній номенклатурі і має безпосереднє відношення до наших пошукових розробок.

Виконані нами дослідження розкривають не визначену до цього часу характеристику росту і поширення ПРЛ достовірними морфологічними даними і узгоджуються з результатами фундаментальних досліджень авторів різних напрямків вивчення проблеми РЛ.

ВИСНОВКИ

1. Сучасне вивчення морфологічних особливостей росту і поширення ПРЛ за макроскопічними, гістологічними та імуногістохімічними ознаками операційного матеріалу дозволяють зробити підсумок про те, що цей тип РЛ характеризується переважно перибронхіальним у 87% і лише в 13% усіх випадків — ендобронхіальним ростом, поширеністю паренхімою легень у 33% та мультифокальним ураженням легень.

2. В усіх гістологічних препаратах 15 обстежених хворих виявлений чіткий ріст ПРЛ з альвеолярних клітин, що починається від базальної мембрани і росте в напрямку до її центру, в якому часто відмічається некроз як відома характерна ознака епітеліальних пухлин.

3. Уперше в науковій літературі світу публікуються виявлені нами особливості гістологічної структури і росту ПРЛ з клітин альвеолярного епітелію, локалізованих в альвеолах, яких в організмі людини нараховується 300–400 млн, що пояснює безсимптомний початок розвитку РЛ при ураженні лише їх частини та послідовний ріст пухлини до фатального клінічного перебігу і пізньої діагностики, коли вже неможливо провести комплексне ефективне лікування, чим і пояснюється висока смертність від РЛ.

4. Результати наших досліджень можуть сприяти новому обґрунтованому підходу до морфологічної та рентгенологічної діагностики та оцінити можливість локального безпосереднього введення лікарських циторедуктивних препаратів, а також створенню сучасних програм профілактичного напрямку РЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Болгова, Л. С. (1999). О гистогенезе рака легкого. *Онкология*, 4, 262–265.
2. Болгова, Л. С., & Туганова Т. Н. (2013). *Рак легкого: вопросы гистогенеза и цитологической диагностики*. Київ: КІМ.
3. Болгова, Л. С., Алексеенко, О. І., 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.
4. Болгова, Л. С., Туганова, Т. Н., Алексеенко, О. І., Кротевич, М. С., & Шестакова, Т. С. (2010). Патологоанатомическое изучение характера роста и распространения рака легкого для уточнения гистогенеза. *Онкология*, 12(1), 112–126.
5. Вєрьовкіна, Н. О. (2018). Останні досягнення імунотерапії в лікуванні онкологічних пацієнтів: застосування імунотерапії при недрібноклітинному раку легень. *Клінічна онкологія*, 4(32), 228–231.
6. Загоруйко, А. К., & Аскарі, Т. А. (2002). Атлас ультраструктурной морфологии респираторного отдела легких. Симферополь: «AZ — PRESS» — «СОНАТ».
7. 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.
8. Туганова, Т. Н., Болгова, Л. С., & Ярошук, Т. М. (2011). Исследования ядерных организаторов хромосом и эпителия паренхимы легкого для уточнения гистогенеза железистого рака. *Онкология*, 13(1), 17–21.
9. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2023). *Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби*. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. (Vol. 24). Кропивницький: Поліум.
10. 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/rncmb.2016-0426PS.
11. Bertonecello, I. (2015). *Stem Cells in the Lung. Development, Repair and Regeneration*. Springer.
12. 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.
13. 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.
14. Bolgova, L., Shypko, A., Tuganova, T., Alekseenko, O., Smolanka, I., Ponomarenko, A., & Bilko, N. (2023). New data on histogenesis and histological structure of lung cancer. *Experimental oncology*, 45(1), 62–69. doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.01.062.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Heng, W. S., Gosens, R., & Krut, F. (2019). Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical Pharmacology*, 160, 121–133. doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010.
22. 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), 123–138. doi.org/10.1016/j.stem.2014.07.012.
23. Navarro, S., & Driscoll, B. (2017). Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review. *Gerontology*, 63(3), 270–280. doi.org/10.1159/00045108.
24. Netter, F. (2019). *Atlas of human anatomy*. Amsterdam: Elsevier.

25. 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.
26. *Thoracic Tumours: WHO Classification of Tumours*. (2021). (5th ed. V.5). Lyon: International Agency for Research on cancer. publications.iarc.fr/ Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021.
27. Toyokawa, G., Yamada, Y., Tagawa, T., Kozuma, Y., Matsubara, T., Haratake, N., ... Maehara, Y. (2018). Significance of spread through air spaces in resected pathological Stage I lung adenocarcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, 105, 1655–1663. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.037.
28. Travis, W., Nicholson, S., & Hirsch, F. R. (2004). *Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press.
29. Weibel, E. R. (1970). *Morphometry of human lungs*. NY: Springer.

Squamous cell lung cancer develops from cells of the alveolar epithelium

L.S. Bolhova, V.V. Med

Nonprofit Organization National Cancer Institute

Resume. Introduction. Lung cancer (LC) takes the leading place in terms of morbidity and mortality in the world. LC is diagnosed in 60–70% in the III-IV stages, when it is no longer possible to use a full course of treatment. The given data indicate the need to study the problem of LC. One of the first questions is the definition of histogenesis, which depends on the level of morphological diagnosis and the effectiveness of treatment. Many works are devoted to the study of the histogenesis of glandular LC, while squamous cell carcinoma (SqCL) in this regard is not covered in the literature. **The goal** is to determine the macroscopic and histological features of squamous cell LC based on operative materials. **Research material and methods.** The macroscopic and histological data of the surgical material of 15 patients with SqCL, who were examined and treated at the National Cancer Institute in 2023, were studied. The drugs are stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical studies were carried out with Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) monoclonal antibodies. Used Olympus BX42 microscope. The material was verified by the histological method according

to the World Health Organization (WHO) International Histological Classification. The preparations are stained with hematoxylin and eosin. Used Olympus BX42 microscope. The material was verified by the histological method according to the WHO International Histological Classification. **Research results.** Exophytic growth of squamous cell lung cancer (SCLC) in the bronchi was detected in 2 (13%) patients, peribronchial (87%) in the rest. The third part of patients with SqLC 5 (33%) had multinodular growth. It was found that the cancerous tumor was determined at a distance of 0.5–3.5 cm from the nearest bronchus. Histological examination established the growth of SqLC from the basement membrane to the center of the alveoli. **Conclusions.** The study of the histological structure of SqLC revealed in all cases tumor growth from the alveolar epithelium, which starts from the basement membrane and grows to its center, in which necrosis is noted, as a well-known characteristic feature of epithelial tumors that grow intensively and a lack of blood supply occurs. The described pathomorphosis of SqLC in all studied preparations is confirmed by multiple morphological features of cancer tissue and its cells and is our priority phenomenon, not presented in the literature.

Key words: squamous cell lung cancer; macroscopic and histological features of the structure; growth from alveolar epithelium.

Адреса для листування:

Болгова Лідія Севастіанівна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: bolgova2006@ukr.net

Correspondence:

Lidiya Bolgova

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: bolgova2006@ukr.net

A.P. Kuzmenko¹, A.T. Marchenko²

Effect of low-intensity broadband ultrasound on breast cancer cells line *in vitro*

¹Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine²Techno-Med Ukraine, Kyiv, Ukraine

Received 29.04.2024

Accepted for publication 15.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32382

Summary. Study of the effect of different modes of low-intensity ultrasound on the cisplatin-resistant breast cancer cell line MCF-7/DDP *in vitro*. **Materials and methods.** Studies were conducted on MCF-7/DDP breast cancer cells. The source of ultrasonic vibrations was the SDG 2082 X Generator of the company Siglent. 2 modes of ultrasound exposure were used, which differed in intensity and breast cancer cells in 4-well plates were sonicated for 5 minutes over 5 days, followed by counting of live and dead cells in the Goryaev chamber and assessment of genotoxicity using cytological tests (CT). Cytological studies were performed using an Olympus BX-41 microscope (Olympus Europe GmbH, Japan). Cells were stained with trypan blue and acridine orange. **The results.** Features of the cytotoxic effect of various types of low-intensity ultrasound on the cisplatin-resistant human breast cancer cell line MCF-7/DDP are shown. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) increased the cytotoxicity index by 4 times, and low-intensity ultra-broadband ultrasound (UMUS) by 8 times compared to the control ($p < 0.05$). The effect on the culture of UMUS micro cells (the intensity of the effect was reduced by several orders of magnitude) was not accompanied by cytotoxic effects. The obtained data are confirmed by CT-indicators. **Conclusions.** The application of LIPUS and UMUS ultrasonic exposure was accompanied by a significant increase in cytotoxicity and increased mutagenic changes in the nuclei of MCF-7/DDP cells. The cytotoxic effect is most pronounced when using UMUS on MCF-7/DDP cancer cells.

Key words: low-intensity ultra-broadband and low-intensity pulsed ultrasound; MCF-7/DDP breast cancer cells; cytotoxic effect; cytological tests.

INTRODUCTION

Mechanobiology, which has emerged in recent years, considers the exchange of mechanical signals in biological tissues and cells as one of the main mechanisms for controlling biological functions [1]. According to Shannon's formula, the maximum amount of information or energy E that can be transferred from object to object is:

$$E = \Delta f \cdot \log_2 (1 + W_{\text{signal}}/W_{\text{noise}}),$$

where Δf is a frequency band, W_{signal} and W_{noise} — signal and noise power.

The formula shows that for better control of biological functions it is better to increase the bandwidth than the signal energy, since the signal energy is under the sign of the logarithm [2]. Recently, a new Ultra-wideband Micro-energy Ultrasound technology has emerged [3]. The search for possible ways of influencing new therapeutic signals on tumor processes in oncology is relevant. Tumor cell culture can serve as a convenient and relatively simple model of the tumor process, which makes it possible to quickly study the influence of various factors on the viability and metabolism of tumor cells. Recently, work has appeared on the effect of LIPUS on tumor cells, showing the possibility of inhibiting their proliferation [4–7]. The purpose of this research was a comparative study of the effect of UMUS and LIPUS on MSF-7/DDR breast cancer cells resistant to cisplatin.

MATERIALS AND METHODS

The research material was the cell line MCF-7/DDP (from human breast cancer cells, resistant to cisplatin). The cells were obtained from the human and animal cell lines and tissue bank of the R.E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine. The cells were cultured in DMEM nutrient medium with 10% fetal calf serum, 40 µg/ml gentamicin in a humidified atmosphere with 5% CO₂ at 37 °C. After the cells formed a dense monolayer on the substrate (3 days of growth), they were repassaged.

To do this, cells were separated from the substrate using a phosphate-buffered saline PBS solution with 1 mM EDTA. The following types of influence were used in the studies: signal parameters are shown in Table 1. To excite the ultrasonic transducer an SDG 2082 X Generator from Siglent Company was used as a source of electrical signals. Ultra-wideband conversion of generator signals into ultrasonic vibrations in the frequency range 1–7 MHz was carried out by a 15-mode piezoceramic transducer with overlapping vibration modes and polarization normal to the radiating surface. The transducer's diameter is 20 mm with a maximum thickness of 3 mm. Copper electrodes to the working and back sides of the transducer were applied. The front surface was protected by a wear-resistant multilayer coating made of layers of titanium, stainless steel and titanium nitride. The impact of LIPUS and UMUS was carried out directly on the bottom of a 4-well plate through a layer of ultrasonic gel Aqua Ultra Basic UBU 5000 Ultragel (Hungary). The cell suspension was planted on 4-well plates (well diameter 20 mm) at a concentration of $1 \cdot 10^4$ cells/well in 1 ml of complete growth medium. After 2, 24, 48, 72 and 96 hours cells were treated with the parameters given in Table 1 and were incubated under standard conditions for 96 hours. The exposure to ultrasonic waves was 5 minutes.

After incubation of the cells, 100 µl of the versen preparation was added to each well of a 4-well plate and incubated for 5 minutes at 37 °C after 96 hours the cells were counted in a Goryaev chamber. Cells were stained with trypan blue ex tempore and the number of living and dead cells in the field of view of a Karl Zeiss optical microscope was counted.

To assess the mutagenic effect of the ultrasonic vibrations used, the generally accepted CT was used [8]. After incubating the cells 100 µl of versene was added to each well of a 4-well plate and incubated for 5 minutes at 37 °C, after which the cells were counted in a Goryaev chamber. A smear was made on glass slides and fixed with methanol. Cells were stained with acridine orange ex tempore and the number of vesicles was analyzed

Table 1. Impact on cancer cell culture with narrowband LIPUS and ultra-wideband UMUS ultrasounds

Groups	2	3	4
Ultrasound type	LIPUS	UMUS micro	UMUS
–10 dB Bandwidth	10 kHz	6 MHz	6 MHz
Frequencies, MHz	1.5	1–7	1–7
Spectrum feature	-	All frequency simultaneously	All frequency simultaneously
Intensity, mW/cm ² : – averaged, Ispta – averaged and in the frequency band, Isptaf	30	0.01	30
Pulse duration, s	2 · 10 ⁻⁴ (200 μs)	5 · 10 ⁻⁸ (50 ns)	5 · 10 ⁻⁸ (50 ns)
Pulse repetition rate, kHz	1	10	10
Duration of the procedure, min	5	5	5
Number of procedures	5	5	5

under a fluorescence microscope. Microscopy (light and luminescence) was carried out using an Axiostar Plus microscope from Karl Zeiss (Germany).

Statistical analysis was carried out using Student's t-test with preliminary testing of the hypothesis about the normal distribution of a random variable using the Kolmogorov — Smirnov test using the STATISTICA 6.0 software package (StatSoft).

RESULTS

As a result of the studies, it was established that sonication of the MCF-7/DDP cell line in the UMUS micro group did not lead to a significant increase in the number of dead cells compared to the control (Table 2). When using the LIPUS and UMUS the number of dead cells was significantly higher ($p < 0.05$) compared not only with the control, but also with the UMUS micro. This may be due to the fact that the intensity of ultrasound radiation in the UMUS micro was three orders of magnitude lower (0.01 mW/cm² and 30 mW/cm²) than in the LIPUS. It is important to note that there was a significant increase in the number of dead cells when exposed to UMUS compared to all other study groups ($p < 0.05$). The results obtained may indicate a significant cytotoxic effect of the LIPUS and UMUS on MCF-7/DDP cells, especially pronounced when using UMUS. At the same time, the power of ultrasonic radiation in these was the same and amounted to 30 mW/cm².

Table 2. Survival rates of MCF-7/DDP cells after 5 sessions of exposure to various types of ultrasound

Ultrasound type	Quantity samples	Quantity living cells (average)	Quantity dead cells (average)	% of dead cells (average)
Control	6	94±4.34	3.8±0.97	3.73±0.75
UMUS micro	6	86.2±5.89	5.2±0.86	5.67±0.95
LIPUS	6	90.8±8.61	17.4±3.37	16.4±2.98 ^{*,**}
UMUS	6	62±4.79	31±7.31	31.5±5.42 ^{*,**}

* $p < 0.05$ compared to control. ** $p < 0.05$ compared to UMUS micro.

Table 3. Indicators of the cytological test on MCF-7/DDP cells after 5 sessions of exposure to various types of ultrasound

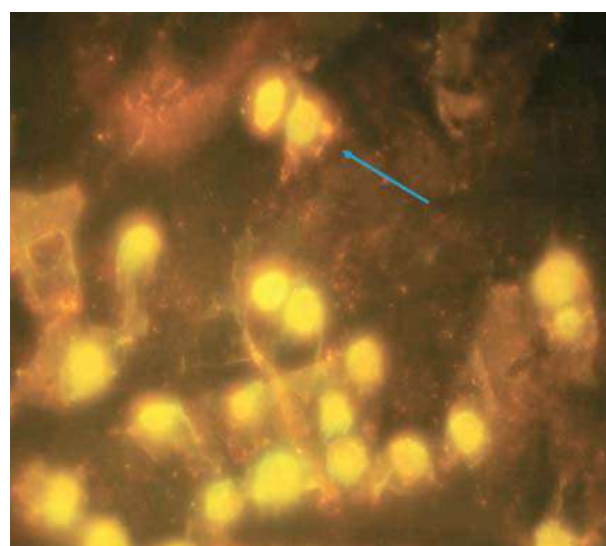
Ultrasound type	Number samples	Mutagenicity indicator MT per 1000 cells (average)	Morphological description
Control	5	4±0.16	The norm for this cell culture (Fig. 1).
UMUS micro	5	2.8±0.37	The nuclei are clearly defined and do not differ from the control. Single cases of blebbing, many cells in the early stages of division (Fig. 2).
LIPUS	5	5.2±0.58	Blebbing was detected in 40% of cells. In approximately 20% of cells, the nucleus does not have a clear shape, fragmentation of the genetic material is observed, some cells have 2 or more vesicles, but despite this. The core size is not larger than normal (Fig. 3).
UMUS	5	9.5±0.86 ^{*,**}	The nuclei of most cells (>80%) do not have a clear shape; the genetic material is diffusely scattered around clear vesicles; apoptotic changes are observed in almost all cells; the number of vesicles with a high % of dead cells indicates their death with genetic abnormalities (Fig. 4).

* $p < 0.05$ compared to LIPUS and UMUS.

** $p < 0.05$ compared to LIPUS, UMUS micro and control.

There was no increase in the number of living cells when using these modes, which may indicate a predominance of cytotoxic factors over proliferative ones. It is also interesting that according to the literature, the use of the LIPUS led to an increase in the proliferation of unchanged cells (fibroblasts), accelerated the time of epithelization of wound surfaces and reparative processes of bone tissue [9–11]. This multidirectional effects when using ultrasound in the LIPUS mode are due to different mechanisms when affecting normal cells and cells with malignant transformation.

When analyzing the results using the CT on MCF-7/DDP cells, it was found that sonication in the UMUS micro mode was accompanied by the lowest values (Table 3) which may indicate the absence of a mutagenic effect on the cell genome. In other study groups (LIPUS and UMUS) an increase in CT values was observed, especially in the UMUS group ($p < 0.05$). The data obtained correlate with indicators of cellular cytotoxicity (Table 3). We can conclude that the cytotoxicity we observed in the LIPUS and UMUS groups can be realized due to the mutagenic effect of the ultrasound types under study.

**Fig. 1.** Control, vesicles are marked with an arrow. Stained with acridine, orange. Mag. ×400

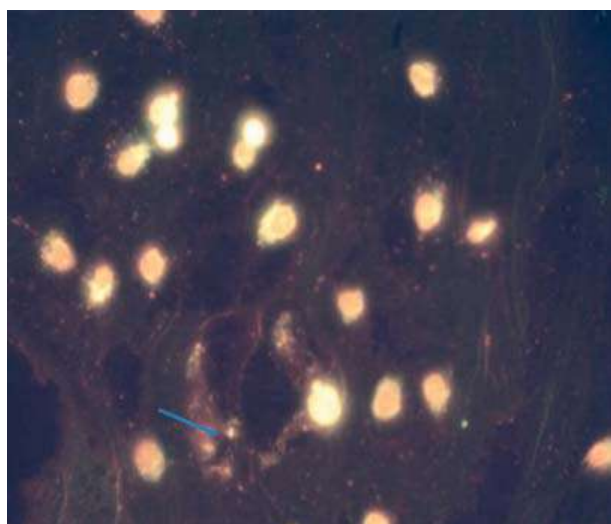


Fig. 2. UMUS micro group, vesicles are marked with an arrow. Stained with acridine orange. Mag. $\times 400$

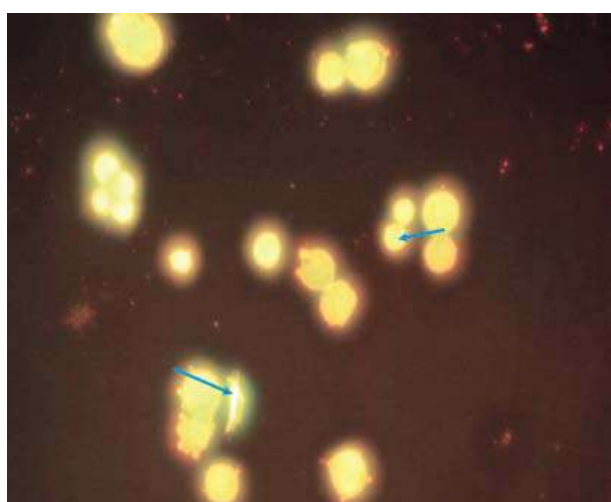


Fig. 3. LIPUS group. Round, clear cell nuclei; vesicles are marked with an arrow. Stained with acridine orange. Mag. $\times 400$

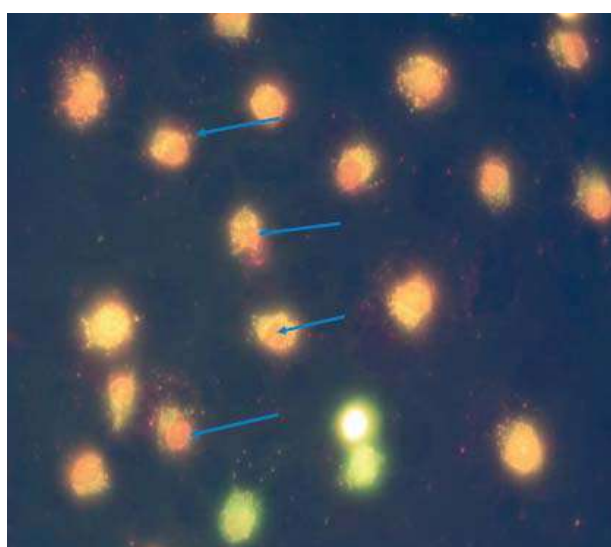


Fig. 4. UMUS group. Arrows indicate cells with pronounced fragmentation of genetic material. Mag. $\times 400$

CONCLUSIONS

Sonication of the MCF-7/DDP cell line with ultra-wide-band ultrasonic micro-intensity (UMUS micro) did not lead to a cytotoxic and mutagenic effect.

The use of LIPUS and UMUS types accompanied by a significant increase in the cytotoxic effect and an increase in mutagenic changes in the nuclei of MCF-7/DDP cells. Stimulation of proliferative processes when exposed to LIPUS on normal cells is known, however, in our studies, the use of LIPUS was accompanied by a cytotoxic effect when exposed to transformed cells of the MCF-7/DDP line. The cytotoxic effect is most pronounced when UMUS is applied to cancer cells of the MCF-7/DDP line.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

The authors express their gratitude to the doctor of sciences N.O. Bezdenezhnyi and PhD O.O. Likhova R.E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine for help in conducting research.

REFERENCES

1. Argentati, C., Morena, F., Bazzucchi, M., Armentano, I., Emiliani, C., & Martino, S. (2019). Insight in to Mechanobiology: How Stem Cells Feel Mechanical Forces and Orchestrate Biological Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 5337. doi: 10.3390/ijms20215337.
2. Shannon, C. E. (1947). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27, 379–423.
3. Marchenko, A., & Mictukevicius, A. (2024). *Device for Ultra-wide-band Micromechanical Therapy and Method of its Operations* (U.S. Patent № 2024/0009487A1).
4. Wood, A. K., & Sehgal, C. M. (2015). A review of low-intensity ultrasound for cancer therapy. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 41, 905–928. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.019.
5. Matsuo, T., Sato, K., Matsui, T., Sawada, S., Muramatsu, Y., Kawanami, K., & Deie, M. (2017). Inhibitory effects of low-intensity pulsed ultrasound sonication on the proliferation of osteosarcoma cells. *Oncology Letters*, 14(3), 3071–3076. doi: 10.3892/ol.2017.6472.
6. Xia, Y., Yang, M., Xiao, X., Tang, W., Deng, J., Wu, L., ... Wang, Y. (2024). Low-intensity pulsed ultrasound activated the anti-tumor immunity by irradiating the spleen of mice in 4T-1 breast cancer. *Cancer Immunology*, 73(3), 50. doi: 10.1007/s00262-023-03613-1.
7. Carina, V., Costa, V., Pagani, S., De Luca, A., Raimondi, L., Bellavia, D., ... Giavaresi, G. (2018). Inhibitory effects of low intensity pulsed ultrasound on osteoclastogenesis induced in vitro by breast cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1), 197. doi: 10.1186/s13046-018-0868-2.
8. Fenech, M., Knasmueller, S., Bolognesi, C., Bonassi, S., Holland, N., Migliore, L., ... Kirsch-Volders, M. (2016). Molecular mechanisms by which *in vivo* exposure to exogenous chemical genotoxic agents can lead to micronucleus formation in lymphocytes in vivo and ex vivo in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 770(Pt A), 12–25. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.04.008.
9. de Oliveira, P. D., Pires Oliveira, D. A., Martignago, C., & Poli-Frederico, R. C. (2015). Effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on a fibroblast cell culture. *Fisioterapia e Pesquisa*, 22(2), 112–118.
10. Harrison, A., Lin, S., Pounder, N., & Mikuni-Takagaki, Y. (2016). Mode & mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. *Ultrasonics*, 70, 45–52. doi: 10.1016/j.ultras.2016.03.016.
11. Marchenko, A., & Kuzmenko, A. (2024). The influence of low-intensity broadband ultrasound on skin regeneration in experiment. *Grail of Science*, 38, 142–146. doi: 10.36074/grail-of-science.12.04.2024.022.

Вплив низькоінтенсивного надширокопasmового ультразвуку на клітинну лінію раку молочної залози *in vitro*

О.П. Кузьменко¹, О.Т. Марченко²

¹Український державний університет ім. М.П. Драгоманова, Київ, Україна

²ТОВ «Техно-Мед Україна», Київ, Україна

Резюме. Вивчення впливу різних режимів низькоінтенсивного ультразвуку на клітинну лінію резистентного до цисплатину раку молочної залози MCF-7/DDP *in vitro*. **Матеріали та методи.** Дослідження проведені на клітинах раку молочної залози MCF-7/DDP. Джерелом ультразвукових коливань служив генератор SDG 2082 X Generator компанії Siglent. Використовували 2 режими ультразвукового впливу, які відрізнялися за інтенсивністю. Клітини раку молочної залози в 4-лункових планшетах піддавалися впливу ультразвуку тривалістю 5 хв впродовж 5 днів з наступним підрахунком живих та мертвих клітин у камері Горяєва та оцінкою генотоксичності з використанням цитологічних тестів. Цитологічні дослідження проводили з використанням мікроскопа Olympus BX-41 (Olympus Europe GmbH,

Японія). Забарвлення клітин здійснювали трипановим синім та акридіном оранжем. **Результати.** Встановлено особливості цитотоксичної дії різних типів низькоінтенсивного ультразвуку на клітинну лінію резистентного до цисплатину раку молочної залози людини MCF-7/DDP. Низькоінтенсивний імпульсний ультразвук (LIPUS) підвищував показник цитотоксичності у 4 рази, а низькоінтенсивний надширокосмуговий ультразвук (UMUS) у 8 разів порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Вплив на культуру клітин UMUS micro (інтенсивність впливу знижено на кілька порядків) не супроводжувався цитотоксичними ефектами. Отримані дані підтверджуються показниками цитологічного тесту. **Висновки.** Застосування ультразвукового впливу типу LIPUS та UMUS супроводжувалося значним посиленням цитотоксичної дії та збільшенням мутагенних змін у ядрах клітин MCF-7/DDP. Цитотоксичний ефект найбільш ви-

ражений при застосуванні UMUS на ракові клітини лінії MCF-7/DDP.

Ключові слова: низькоінтенсивний надширокосмуговий та низькоінтенсивний імпульсний ультразвук; ракові клітини молочної залози лінії MCF-7/DDP; цитотоксичний ефект; цитологічні тести.

Correspondence:

Alexander Kuzmenko

9 Pyrohova str., Kyiv, 02000

Dragomanov Ukrainian State University

E-mail: kuzmen_alex@ukr.net

Адреса для листування:

Кузьменко Олександр Петрович

02000, Київ, вул. Пирогова, 9

Український державний університет ім. М.П. Драгоманова

E-mail: kuzmen_alex@ukr.net

Д.І. Аверін^{1, 2}, В.Ф. Завізіон¹

Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неоад'ювантну хіміотерапію раку молочної залози

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, Україна

Одержано 13.05.2024

Прийнято до друку 30.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574

Вступ. Кафедра онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету досліджує вплив метформіну на системне лікування раку молочної залози (РМЗ), зокрема його здатність модифікувати цитостатичний ефект хіміотерапевтичних агентів та зменшувати вираженість їх побічної дії. Метформін, що регулює проліферацію пухлинних клітин і знижує їх резистентність, також впливає на багато систем організму, включно з протизапальними та імунomodulatory властивостями, хоча й може викликати гастроінтестинальні та гематологічні побічні ефекти. Його інтеграція до неоад'ювантної терапії значно підвищує відсоток повної патологічної відповіді з 12 до 27% ($p < 0,001$), підкреслюючи потенціал у підвищенні результатів терапевтичного пошкодження. Вивчення профілю токсичності з хіміопрепаратами є критично важливим для подальших досліджень метформіну в онкології. **Мета.** Вивчення профілю клінічної токсичності та безпеки інтеграції метформіну до неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) РМЗ. **Матеріали і методи.** Розглянуто побічні дії застосування метформіну в комбінації з НАХТ у 128 хворих на РМЗ I–III стадій. Середній вік пацієнтів становив 51,86 року (95% довірчий інтервал (ДІ) 49,73–53,99). Акцентовалася увага на щокурсовому моніторингу негативних явищ (НЯ), визначенні їх ступенів та дослідженні взаємозалежності. Пацієнти рандомізовані на 3 групи: 1-ша — контрольна, що отримувала стандартне лікування, 2-га — експериментальна, що поєднувала стандартне лікування та метформін у дозуванні 500 мг тричі на добу, та 3-тя — експериментальна, якій призначено комбінацію стандартного лікування та метформіну в дозуванні 850 мг двічі на добу. **Результати дослідження.** У дослідженні проаналізовані такі найчастіші ускладнення хіміотерапії (ХТ) РМЗ, як нейтропенія, діарея та нейропатія, загальна слабкість. Ступінь тяжкості симптомів оцінювали згідно із Загальними термінологічними критеріями Національного інституту раку щодо небажаних явищ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events — NCI CTCAE v5.0). Основні методи контролю включали щотижневу оцінку клінічного аналізу крові. Виявлено, що середній ступінь нейтропенії коливався від легкого до середнього залежно від курсу і групи, але загальний вплив метформіну на розвиток тяжкої форми нейтропенії був статистично незначущим ($p > 0,05$), та відмічено загальну тенденцію до зниження середнього ступеня цього ускладнення з кожним наступним курсом лікування ($p < 0,001$). За результатами оцінки проявів діареї встановлено, що взаємозв'язок між дозуванням метформіну та розвитком діареї був статистично значущим лише на 1-му курсі ($p < 0,05$), без значущих зв'язків у подальших. За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу зафіксовано, що протоколи лікування та дозування метформіну не мали статистично значущого впливу на розвиток чи тяжкість діареї ($p > 0,05$). Також проведено аналіз зв'язку між курсом лікування та ступенем полінейропатії, де виявлено помірний зв'язок, який підтверджує підвищення ризику розвитку полінейропатії з кількістю пройдених курсів лікування ($p < 0,001$). Однак зміни в ступені нейтропенії, діареї та полінейропатії не були значущі пов'язаними з різними дозуваннями метформіну. **Висновки.** Результати дослідження підтверджують важливість моніторингу гематологічних параметрів і потенційно корисну роль метформіну в зниженні певних хіміотерапевтичних ускладнень, хоча його вплив на більш тяжкі ступені, наприклад, нейтропенії, виявився обмеженим ($p > 0,05$). Впровадження цього модифікатора асоціювалося з розвитком діареї при 1-му курсі лікування ($p < 0,05$), але, починаючи з 2-го курсу, не зафіксовано зв'язку між подальшим використанням метформіну та цим ускладненням. Тяжкість нудоти варіювала в групах дослідження та була дещо нижчою в експериментальних групах дослідження: середні показники в 1-й експериментальній групі (500 мг метформіну) — від 0,2 до 0,54, в другій експериментальній групі (850 мг метформіну) — від 0,31 до 0,76, а в контрольній групі — від 0,5 до 0,93. Включення метформіну в клінічні протоколи може бути розглянуто як стратегічний крок для підвищення результатів лікування, однак кінцеве рішення повинно базуватися на індивідуальному аналізі кожного клінічного випадку та додаткових даних з інших досліджень.

Ключові слова: метформін; неоад'ювантна хіміотерапія; профіль безпеки; токсичність; рак молочної залози.**ВСТУП**

Профіль токсичності хіміотерапевтичного лікування має багатофакторну залежність: лікарські засоби, дозування, дозоінтенсивність, коморбідність, вік тощо. Ретельний моніторинг стану хворого, вчасна профілактика НЯ можуть значно покращити якість життя пацієнтів, що проходять цитотоксичну терапію [1].

Зазвичай основними причинами ургентної госпіталізації або корекції амбулаторного введення/лікування є ускладнення III–IV стадій за NCI CTCAE v5.0, що загрожують життю пацієнта або потребують інтенсивного лікування: нейтропенія/фебрильна нейтропенія/інфекція, анемія, тромбоцитопенія, нудота та втрата апетиту/зміна харчової поведінки, зневоднення

через блювання або діарею, гострі тромбози глибоких вен або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), порушення харчування, полінейропатія, легенева токсичність, больовий синдром, загальна втома/інтоксикаційний синдром, кардіотоксичність.

Найпоширенішими НЯ є зміни показників крові: лейкопенія, нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Більшість осіб, які проходять лікування комбінованою ХТ, зазнають легкого або помірного падіння рівня лейкоцитів/нейтрофілів протягом 5–14 днів після кожного лікувального циклу. Ці показники зазвичай відновлюються до початку наступного курсу без стимулювання кісткового мозку або з використанням гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ). Проте у випадках, коли це зниження є гострим або довго-

тривалим, значно підвищується ризик розвитку лихоманки або системної інфекції, що становить загрозу для життя. Схеми, що зазвичай використовуються в неоад'ювантному режимі терапії РМЗ, включають застосування антрациклінів, таксанів та препаратів платини, мають близько 20% ризик розвитку фебрильної нейтропенії [2–4]. Зазначається збільшена летальність серед онкологічних пацієнтів з епізодами фебрильної нейтропенії (співвідношення ризику 0,93; 95% ДІ 0,90–0,96; різниця абсолютного ризику 3,2%; 95% ДІ –2,1% — –4,2%) [5]. Враховуючи ризики, пацієнтам, які проходять ХТ із застосуванням таксанів (такі комбінації, як ТАС (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід), ТР (доцетаксел + карбоплатин) та ТС (паклітаксел + карбоплатин)) або дозоінтенсивне (dose-dense) лікування в разі розвитку нейтропенічної гарячки в попередньому циклі, для зниження ризику повторного розвитку цього ускладнення призначають профілактичне введення Г-КСФ. Такий підхід використовується з метою скорочення періоду нейтропенії та зниження ризику розвитку лихоманки на тлі нейтропенії.

Іншим побічним ефектом, зв'язаним із проведенням ХТ, є нудота та блювання (хіміоіндукована нудота/блювання — ХІНБ). Хоча стандартна премедикація та постмедикація передбачає введення протиблювальних ліків, таких як ондансетрон, палонсетрон, гранісетрон або тропісетрон, у багатьох випадках цього може виявитися недостатньо.

Ці медикаменти можуть застосовуватися як окремо, так і в комбінаціях залежно від ступеня еметогенності конкретного хіміотерапевтичного режиму та його потенціалу викликати гострий та відстрочений синдром нудоти/блювання, а також індивідуальної реакції пацієнта. Більшість протоколів спеціального протипухлинного лікування, асоційованих з відстроченим ХІНБ, характеризуються підвищеною еметогенністю (підвищеним ризиком), проте деякі препарати із помірним ризиком розвитку цього НЯ також здатні викликати цей синдром середнього або важкого ступеня. Так, лікарські засоби — антагоністи NK1R (претупітант, нетупітант), дексаметазон і антагоністи 5-HT₃ (ондансетрон, тропісетрон, гранісетрон, палонсетрон) рекомендовані для більшості пацієнтів, які проходять лікування високоеметогенними хіміотерапевтичними засобами. Найкращий спосіб запобігти розвитку затриманого синдрому ХІНБ — це почати ХТ лікування поєднано з антагоністами NK1R (нетупітант) з дексаметазоном і антагоністом 5-HT₃ (палонсетроном або ондансетроном), додавши оланзапін на 1-й день курсу, а потім продовжити приймати дексаметазон протягом 2–4 днів з оланзапіном [6].

Основна частина клінічних досліджень ХІНБ фокусується на внутрішньовенних методах ХТ, що залишає прогалину у знаннях щодо профілактики ХІНБ при застосуванні пероральних хіміотерапевтичних препаратів. Враховуючи це, на сьогодні існує необхідність у подальших дослідженнях для розробки відповідних рекомендацій щодо ефективної протиблювальної профілактики в цьому контексті. Терапія віддаленого синдрому ХІНБ зазвичай лікується амбулаторно при незначних та помірних проявах. Найбільш поширеною схемою є використання ондансетрону або гранісетрону поєднано із дексаметазоном та опційним додаванням оланзапіну [7].

НЯ, що значно впливає на загальний стан хворого, у контексті дослідження, є системна ХТ-індукована полінейропатія (ХІПП). В оновлених рекомендаціях Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) констатують, що токсичність, асоційована із застосуванням таксанів, є однією з найпоширеніших груп препаратів для НАХТ РМЗ, пов'язана з ризиком розвитку як моторної, так і сенсорної нейропатії. Цей ризик залежить від дозування і схеми лікування та має кумулятивний характер. Нейропатія середнього та важкого ступенів розвивається у значної частки пацієнтів. У 25–30% хворих, що отримують

паклітаксел, розвивається нейропатія II–IV ступеня за класифікацією NCI CTCAE v5.0, тоді як при застосуванні доцетакселу цей показник становить 15–20%. Тяжкі форми нейропатії II–IV ступеня відмічають до 10 та до 5% відповідно [8].

Своєчасне розпізнавання ранніх проявів полінейропатії, коригування дозування ХТ або тимчасове припинення лікування можуть пом'якшити або навіть запобігти подальшому розвитку симптомів. Після припинення або закінчення лікування вираженість симптомів, зазвичай, поступово зменшується, хоча в тяжких випадках одужання може бути неповним. Важливо зазначити, що паклітаксел також може спричинити гострий больовий синдром через 24–48 год після введення. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) поєднано з дексаметазоном та дулоксетином зазвичай допомагає швидко усунути симптоми. Згідно з чинними протоколами Австралійської спілки медичних онкологів (Medical Oncology Group of Australia — MOGA) (рекомендації eviQ) рекомендована постмедикація дексаметазоном на 2-й та 3-й день курсу [9].

Щодо лікування ХІПП, дулоксетин є ефективною опцією, тоді як інші засоби, такі як габапентин та трициклічні антидепресанти, не виявляють однозначної доказової користі [10]. Проте в ситуаціях з обмеженими альтернативами спроба терапії цими препаратами може бути виправдана. Пацієнтам зі значним накопиченням симптомів і функціональним дефіцитом рекомендується розглядати зниження дози спеціального лікування як стратегію корекції НЯ, зокрема й полінейропатії.

Одним з лікарських засобів, які мають доведений антиполінейропатичний ефект, є метформін. У дослідженні В.М. El-Fatraty та співавт. щодо оксаліплатин-асоційованої полінейропатії, група пацієнтів, що приймала метформін, мала значно меншу кількість випадків розвитку ускладнень II та III ступенів (60% проти 95%, $p=0,009$) [11], а середні рівні біохімічних маркерів нейротоксичності були значно нижчими в групі метформіну при вимірюванні після 6-го та 12-го курсів лікування.

Проте вивчення метформіну достатньо обмежене, а в оновлених рекомендаціях ASCO 2020 р. поки що стверджується, що лікарі не повинні пропонувати метформін для профілактики хіміоіндукованої полінейропатії у пацієнтів, які отримують терапію нейротоксичними агентами [12].

Діарея під час ХТ є ще одним складним та багатофакторним побічним ефектом, який трапляється у більшій частки пацієнтів. Хіміотерапевтичні препарати, які застосовують для боротьби з раковими клітинами, не є селективними у своїй дії. Вони також можуть впливати на здорові клітини, зокрема на клітини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Це може призвести до розладів шлунково-кишкової системи, зниження її здатності всмоктувати воду і поживні речовини, що й спричиняє діарею. Крім того, зміни, що відбуваються в мікрофлорі кишечника внаслідок ХТ, можуть порушити нормальний баланс бактерій. Це, зі свого боку, сприяє розвитку діареї, оскільки здоровий баланс мікрофлори є ключовим для правильної роботи травної системи [13].

Зниження імунної відповіді організму під час ХТ підвищує ризик розвитку інфекцій, які можуть спричинити або підвищити тяжкість діареї. Однією з таких причин може бути нейтропенія, викликана застосуванням цитостатичних препаратів.

До факторів, які впливають на розвиток діареї, також належить взаємодія з іншими ліками та зміни в харчуванні, які можуть виникнути під час лікування. Не менш важливим є емоційний стан пацієнта, адже стрес і тривога можуть впливати на роботу травної системи, спричиняючи розвиток або підвищуючи ступінь тяжкості діареї (синдром подразненого кишечника) [14].

Модифікація ефектів системного лікування РМЗ, зокрема і зменшення кількості НЯ терапії, є предметом вивчення кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету [15]. Метформін, що впли-

ває на регуляцію проліферації пухлин і знижує розвиток резистентності в клітинах РМЗ, є одним з модифікаторів дії хімотерапевтичних агентів [16]. М.А. Galal та співавт. в оглядовому метааналізі ролі метформіну в онкології доводять, що він може пригнічувати різні сигнальні шляхи, зокрема РМЗ. Застосування метформіну асоціювалося з отриманням більшого терапевтичного ураження пухлини, підвищенням показників загальної виживаності. Ці дослідження підкреслюють багатогранну роль метформіну в терапії РМЗ, вказуючи на його потенціал [17]. До того ж метформін має багатовекторну дію, зокрема на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, печінку, мікробіоту, зумовлює протизапальні та імунomodulatory властивості [18], але при цьому може сприяти розвитку низки гастроентерологічних [19] НЯ, що обмежують його застосування.

Беручи до уваги НЯ ХТ, що, зокрема, пов'язані з додаванням до неї метформіну, механізми розвитку інтестинальних симптомів дослідили L.X. Cubeddu та співавт. в дослідженні ефектів цього препарату. У його результатах доведено, що низька концентрація метформіну (підпорогова активація аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази) стимулює вивільнення 5-гідрокситриптамину (5-HT) у зразках біопсії тканини слизової оболонки дванадцятипалої кишки людини, що може пояснити діарею та блювання через центральну нервову систему. Однак антагоністи рецепторів 5-HT₃ не впливають на стимульоване метформіном вивільнення 5-HT₃ у лабораторних зразках або розвитку діареї у пацієнтів, яким призначено метформін [20, 21].

Враховуючи вищесказане, вивчення профілю токсичності комбінацій хіміопрепаратів поєднано з метформіном є важливою умовою його подальших досліджень.

МЕТА

Вивчення профілю клінічної токсичності та безпеки інтеграції метформіну до НАХТ РМЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 128 хворих на РМЗ, які лікувалися в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради в період з листопада 2020 до лютого 2024 р., на початку терапії мали стадії I–III (T1–4, N1–3, M0, G1–3 згідно з Керівництвом щодо стадіювання раку (Cancer Staging Manual) Об'єднаного американського комітету з раку (American Joint Committee on Cancer — AJCC), 8-ма редакція від 2018 р.), що потребували НАПХТ за рішенням міждисциплінарної команди (МДК) (наказ по закладу № 31). Середній вік становив 51,86 року (95% ДІ 49,73–53,99), а мінімальний — 36 років. Для встановлення стадії використовувалося мануальне обстеження, рентгенологічне дослідження (мамографія, комп'ютерна томографія (КТ) з внутрішньовенним контрастуванням), ультразвукова діагностика (УЗД) та дані гістологічного та імуногістохімічного досліджень. Цукровий діабет (будь-якого типу) та застосування метформіну з метою його лікування або з іншою метою були критеріями виключення з дослідження.

Усіх хворих розподілено на 3 групи: перша група отримала стандартну НАХТ з додаванням метформіну в дозі 500 мг тричі на добу, друга — стандартну НАХТ та метформін у дозуванні 850 мг двічі на добу, а третя контрольна група отримала тільки стандартну НАХТ. Стандартна НАХТ включала 5 варіантів лікування із застосуванням антрациклінів, без антрациклінів та за необхідності з додаванням трастузумабу. Біологічне профілювання пухлини проводилося шляхом імуногістохімічного дослідження, у разі потреби проводилося флуоресцентна *in situ* гібридизація для уточнення наявності ампліфікації HER2. Тактика лікування узгоджувалася мультидисциплінарною командою лікарні. У лікуванні не застосовувалися дозоінтенсивні режими, пертузумаб або імунотерапія. Залежно від клінічної індикації пацієнта, підтипу його пухлинного процесу, кардіологічного анамнезу (кардіологічного скринінгу, що включає

УЗД серця та електрокардіографію) обирався або протокол лікування на основі антрациклінів, або без їх застосування. Для хворих із Her-2/neu або люмінальним В Her-2/neu позитивним РМЗ підхід до вибору схеми такий же самий, але з додаванням трастузумабу.

Лабораторний контроль проводиться щотижнево, оцінка клініко-симптоматичних даних — кожні 3 тиж (під час проведення курсу ХТ). Після проходження всього передопераційного етапу лікування хворі заповнювали спеціально розроблену гугл-форму для оцінки симптомів та наслідків проведеного лікування.

Хірургічне лікування з наступним гістологічним дослідженням пухлини проводилося не раніше 21 дня та не пізніше 42 днів від проведення останнього курсу ХТ за умови повноцінного соматичного та лабораторного відновлення пацієнта. Найчастіше операцію виконували протягом 4-го тиж після закінчення НАХТ. Усі хворі, що були включені в дослідження, отримували лікування на основі таксанів із додаванням або без антрациклінів (4AC + 4T або 4AC + 12T, 4–8к TC) з додаванням або без трастузумабу (залежно від гіперекспресії або ампліфікації HER2).

Статистична обробка проводилася за допомогою надбудови StatPlus v7.8.4 (Build 01/05/2022)/Українська Excel PC 16.0.17328.20184/uk-UAMicrosoft Edge @ Windows NT 10.0, IBM SPSS Statistic v27.0.1.0., Minitab 19. Product version: Minitab® 19.1.1 (64-bit). Для візуалізації графіків, вторинного статистичного розрахунку, а також написання коду (мова програмування python), використано програмне забезпечення PyCharm v2023.3 із використанням відповідних бібліотек: autograd v1.6.2, autograd-gamma v0.5.0, contourpy v1.2.0, cyclopy v0.12.1, fonttools v4.50.0, formulaic v1.0.1, future v1.0.0, interface-meta v1.3.0, kiwisolver v1.4.5, lifelines v0.28.0, matplotlib v3.8.3, numpy v1.26.4, packaging v24.0, pandas v2.2.1, pillow v10.2.0, pip v23.2.1, pyparsing v3.1.2, python-dateutil v2.9.0.post0, pytz v2024.1, scipy v1.12.0, six v1.16.0, typing_extensions v4.10.0, tzdata v2024.1, wrapt v1.16.0.

Для оцінки результатів дослідження проводився статистичний аналіз, до якого належало використання стандартних методів описової та аналітичної (параметричної та непараметричної) статистики, а також багатовимірний аналіз, регресійний аналіз, логістичний аналіз та формування алгоритму випадкового лісу для формування математичної моделі.

Перевірка гіпотези щодо нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критеріями Шапіро — Уїлка та Колмогорова — Смірнова, перевірка рівності дисперсії — за критеріями Фішера. Для опису варіації кількісних ознак при нормальному розподілі використовували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD) та 95% ДІ; при асиметричному — медіану (Me), інтерквартильний розмах (25%; 75%) та 95% ДІ медіани. Критичний рівень статистичної значущості відмінностей для критерію Шапіро — Уїлка становив $p < 0,05$, для інших критеріїв використовували 3 рівні — $p < 0,05$; $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Для якісних ознак розраховувалися відносні показники — інтенсивні (частоти), екстенсивні (%). 95% ДІ для відносних величин розраховувався за методом нормальної апроксимації Вальда.

Для визначення взаємозв'язку між досліджуваними параметрами використовувалися методи одно-, дво- та трифакторного дисперсійного аналізу (analysis of variance — ANOVA) з використанням пост-гук критеріїв Шеффе, Бонферроні, Фішера LSD та Тьюкі — Крамера для нормального розподілення ознаки, а для ненормального розподілення тест Краскела — Уолліса. Оцінювання достовірності впливу фактора на досліджуваний параметр визначається за критерієм p -value, він приймався як значущий, якщо становив $p < 0,05$.

Отримано персональну згоду пацієнта на обробку персональних даних, проведення лікування, діагностичні процедури, зокрема інвазійні, форма згідно з наказом Міністерства

охорони здоров'я (МОЗ) України від 29.09.2012 р. № 751. Враховуючи, що дані, представлені в цій роботі, є частиною науково-дослідницької роботи кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету, у кожного хворого зібрано інформовану згоду на участь у дослідженні, зокрема й проведення анкетування за допомогою гугл-форм щодо НЯ лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Одним з найбільш частих НЯ проведення цитостатичного лікування є зниження загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілів. Ризики розвитку гематологічних ускладнень у хворих на РМЗ при проходженні НАХТ у дослідженні контролювалися щотижнево методом оцінки клінічного аналізу крові з лейкоформулою. При зниженні показників нейтрофілів нижче II ступеня (<1,5) проводилася терапія Г-КСФ через ризик розвитку фебрильної нейтропенії із подальшим превентивним застосуванням філгастиму в період 24–72 год після введення цитостатичних ЛЗ. При розвитку нейтропенії III та IV ступенів проводився моніторинг температури тіла та при розвитку гарячки призначалася антибіотикотерапія. Загальний розподіл ступенів нейтропенії представлено на рис. 1 та 2. За розподілом у контрольній групі (без використання метформіну) середній ступінь нейтропенії змінюється від 0,66 (8-й курс) до 1,97 (4-й курс). У першій експериментальній групі (метформін 500 мг тричі на добу) середній ступінь нейтропенії змінювався від 0,70 (8-й курс) до 1,76 (4-й курс). У другій експериментальній групі (метформін 850 мг двічі на добу) середній ступінь нейтропенії змінювався від 0,79 (8-й курс) до 2,00 (2-й курс). Мінімальні та максимальні значення для всіх груп дослідження становили від 0 до IV ступеня (рис. 1).

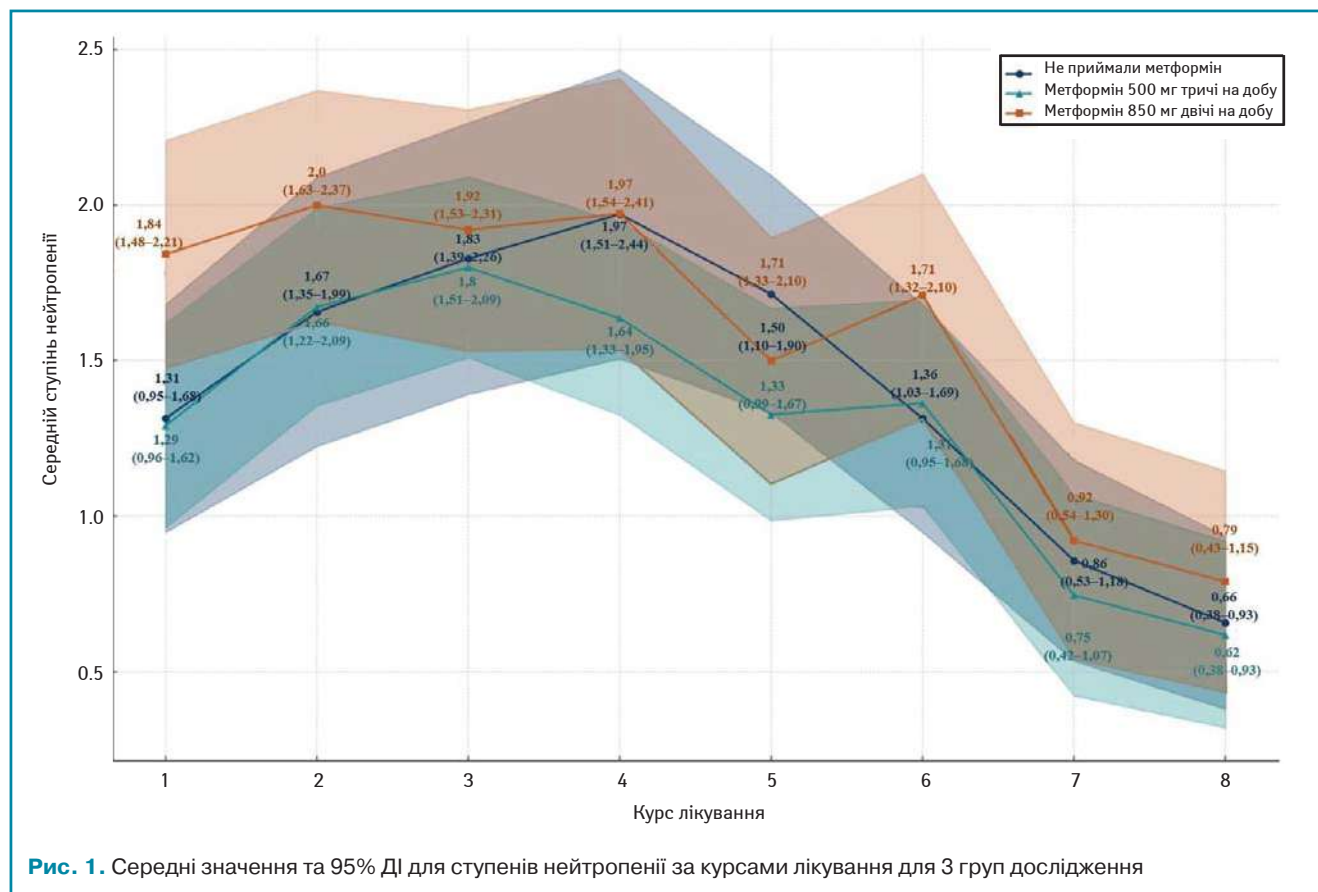
При регресійному аналізі для оцінювання взаємозв'язку між групою прийому метформіну, курсом лікування та ступенем тяжкості нейтропенії встановлений коефіцієнт для групи метформіну становить 0,0874 ($p > 0,05$). Це свідчить про статистично не значущий вплив між інтеграцією метформіну до НАХТ та ризиком розвитку більш тяжкого ступеня нейтро-

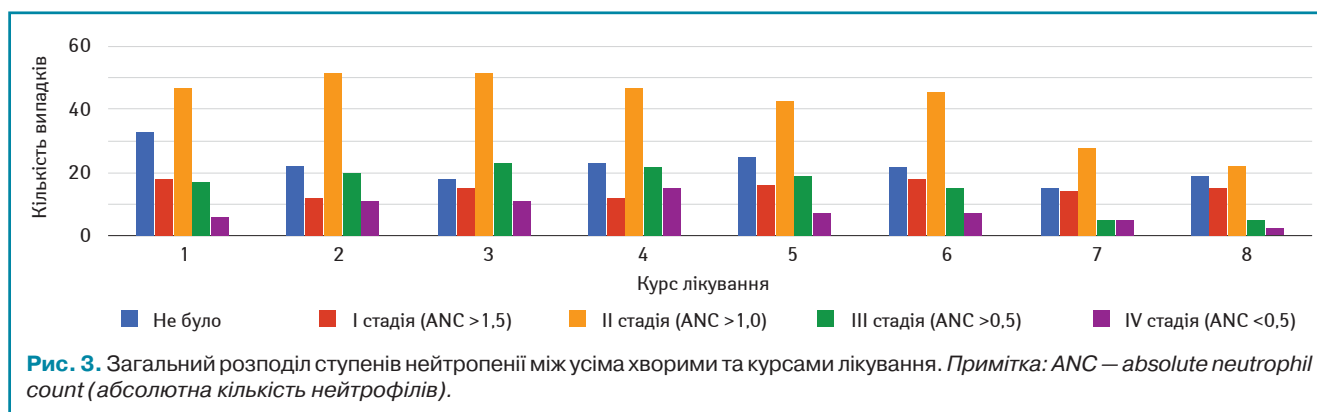
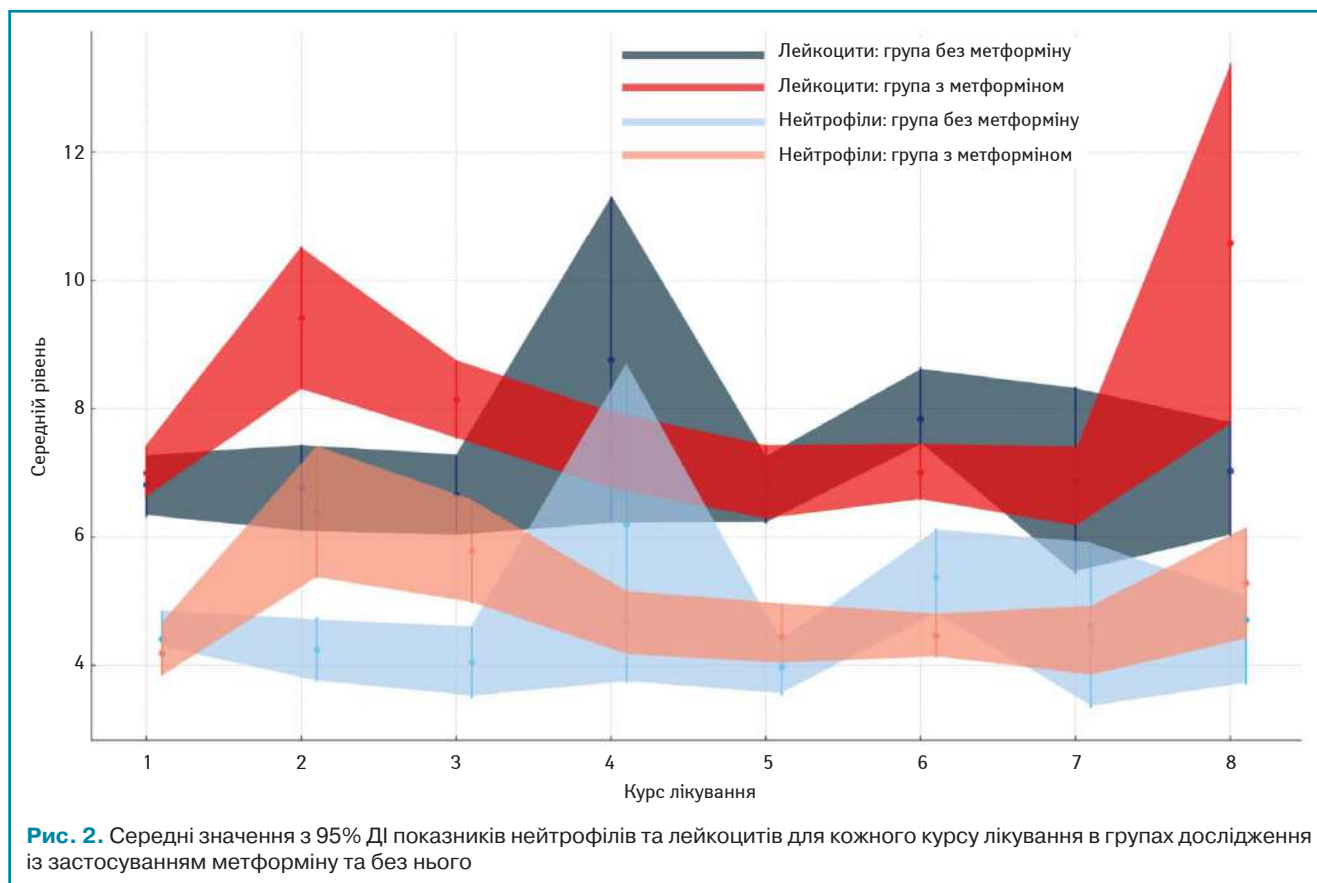
пенії, а коефіцієнт для кожного наступного курсу лікування становив $-0,1390$ ($p < 0,001$), що свідчить про достовірне зниження ступеня зниження гранулоцитів з кожним наступним курсом терапії.

Втім, коефіцієнт детермінації значно занижений ($R\text{-squared}=0,067$), що пояснює лише 6,7% варіації у ступенях тяжкості нейтропенії. Це вказує на наявність інших факторів, які також можуть впливати на ступінь цього гематологічного ускладнення, крім групи метформіну та номера курсу. Враховуючи, що між групами дослідження не виявлено статистичної різниці в ступенях прояву нейтропенії, середні показники лейкоцитів та нейтрофілів перед початком кожного курсу лікування відображені на рис. 2, а розподіл ступенів нейтропенії впродовж усіх курсів терапії наведено на рис. 3.

Згідно з проведеним статистичним аналізом, метформін не впливає на ризик розвитку фебрильної нейтропенії та не потенціює більш виражений ступінь цього ускладнення. Методи превенції та боротьби з цим НЯ такі самі, як й при стандартній цитостатичній терапії, та потребують такого ж моніторингу стану хворого.

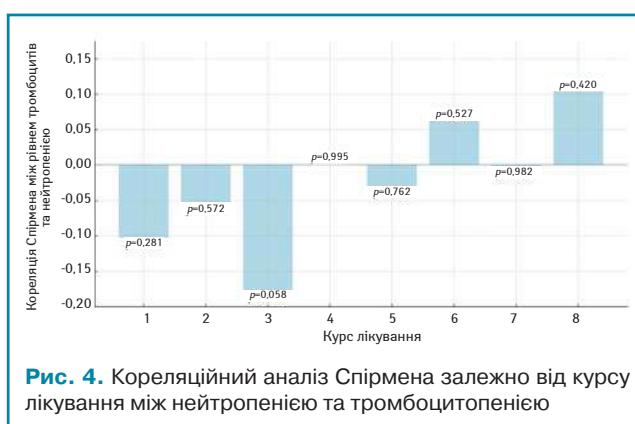
Іншим питанням є оцінка ступенів тромбоцитопенії через селективне пригнічення роботи Г-КСФ, зокрема й пролонгованої дії, тому оцінка ступенів її розвитку та залежність від нейтропенії є важливим питанням дослідження. У всіх курсах лікування p -значення $> 0,05$, що вказує на відсутність статистично значущої кореляції між рівнем тромбоцитів та фебрильною нейтропенією. Проте найнижче p -значення відмічалось у хворих під час 3-го курсу НАХТ ($p=0,058$), що хоч і близьке до порогу в 0,05, усе ж не досягає статистичної значущості. Відмічаються деякі коливання між курсами, але оскільки всі $p > 0,05$ перевищують порогове значення, це не вказує на наявність явної тенденції або взаємозв'язку. За допомогою кореляційного аналізу Спірмена (рис. 4) встановлена відсутність статистичного зв'язку між рівнем тромбоцитів і ступенем тяжкості нейтропенії. Враховуючи те, що жоден пацієнт у дослідженні не мав тяжкого або середнього





ступеня тромбоцитопенії, подальше визначення статистичного зв'язку між рівнями тромбоцитів та гранулоцитів серед груп дослідження не проводилося.

Як зафіксовано в дослідженні, деякі пацієнти мали діарею легкого та середнього ступенів. Це НЯ досягло найбільшої вираженості під час 1-го курсу лікування з поступовим зменшенням у наступних курсах. Найчастіше розвивалася діарея I ступеня NCI CTCAE v5.0 (w.5) — 39,06% (n=50), значно менше II ступеня — 5,47% (n=7) та ще менше III ступеня — 1,56% (n=2), що також встановлено при розрахунку відношення шансів (odds ratio (OR) 3,1354; 95% ДІ 1,2409–7,9223, $p < 0,05$). Жодного випадку діареї IV ступеня не відмічено. Розвиток діареї був статистично значуще виявлений тільки під час 1-го курсу лікування незалежно від дозування, що асоціювалося з першим застосуванням метформіну (U статистика=2084, $p < 0,05$). При подальшому спостереженні та аналізі середніх показників вираженості проявів та частоти діареї не були вищими, ніж у групі контролю. У контрольній групі дослідження найвища середня тяжкість діареї відмічалася на 1-му курсі з поступовим зниженням у наступних курсах. В усіх групах дослідження середній прояв діареї мав тенденцію до зниження



впродовж усього курсу НАХТ. В експериментальних групах «Метформін 500 мг тричі на добу» та «Метформін 850 мг двічі на добу» варіація середніх значень від 0,56 та 0,66 на 1-му курсі лікування до 0,09 та 0,16 на останньому курсі відповідає деяким коливань (рис. 5).

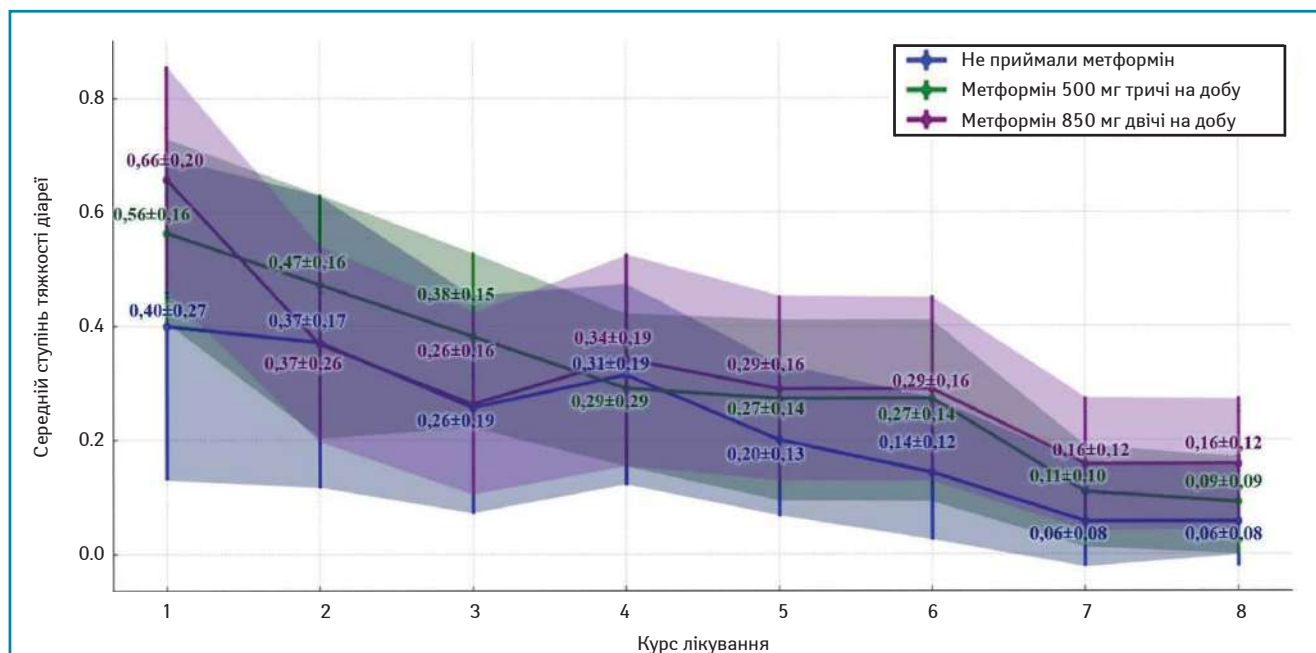


Рис. 5. Аналіз розподілу симптомів діареї серед груп дослідження залежно від курсу лікування (група 0 — контрольна без застосування метформіну, група 1 — метформін 500 мг тричі на добу, група 2 — метформін 850 мг двічі на добу)

Враховуючи ненормальності розподілу ознак (критерій Шапіро — Уїлка $p < 0,05$), проведено кореляційний аналіз Крускала — Волліса та визначено низький, але достовірний зв'язок між діареєю та дозуванням метформіну $0,21$ ($p < 0,05$). Починаючи з 2-го курсу лікування, статистичної значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$). Проведено подальший статистичний аналіз для виявлення залежності між розвитком діареї та хіміотерапевтичних інтервенцій. Різні протоколи НАХТ не асоціювалися з більш вираженим проявом НЯ або з підвищенням його частоти ($p > 0,05$). Залежність ступеня діареї від дозування метформіну проведено за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Встановлено, що різні дози метформіну не потенціюють більш виражену діарею. Не знайдено доказів того, що різні умови лікування чи дозування метформіну мали статистично значущий вплив на ступінь діареї у пацієнтів.

Загальний розподіл цього симптому в дослідженні відображено на рис. 6. Зазвичай розвиток діареї відмічався впродовж 1-го тиж 1-го курсу НАХТ, що потребувало виключення фебрильної нейтропенії/нейтропенії. Стандартним алгоритмом дії було наступне:

- 1) припинення застосування метформіну на 4 дні;
- 2) прийом лопераміду, що зазначено в офіційній інструкції;
- 3) рясне пиття, якщо діарея II або вище ступеня;

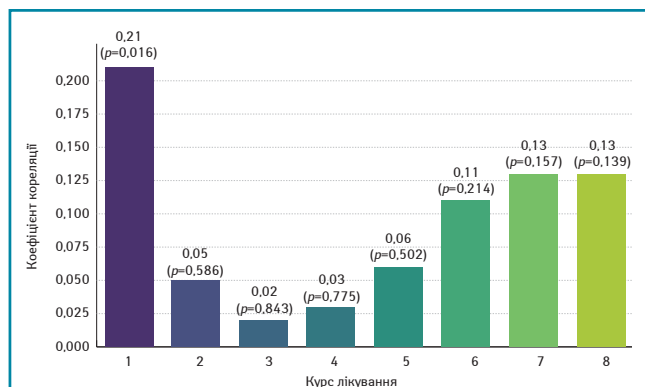


Рис. 6. Кореляційні коефіцієнти між дозуванням метформіну та ступенем тяжкості діареї за курсами НАХТ

4) контроль клінічного аналізу крові.

Нудота є поширеним симптомом проведення спеціального протипухлинного лікування. Протоколи терапії, що використовувалися в дослідженні, мають високий еметогенний потенціал, а розподіл симптому в загальній вибірці представлено на рис. 7.

При статистичному аналізі використовувалася градация симптомів від 0 (відсутній симптом) до 3 (тяжкий перебіг ХІНБ) NCI CTCAE v5.0. У контрольній групі середні показники ступеня тяжкості нудоти коливаються від 0,5 до 0,93 на різних курсах, а медіани варіюють від 0,5 до 1, що вказує на загальну наявність симптому. Серед першої експериментальної групи середні значення варіюють від 0,2 до 0,54, що нижче, ніж у контрольній групі, а медіани переважно на рівні 0 або 1 з нижчими показниками на пізніших курсах. Слід зазначити, що мінімальні та максимальні показники фіксують, що є курси з відсутністю нудоти. Серед 2-ї експериментальної групи (метформін 850 мг двічі на добу) середні значення тяжкості нудоти варіюють від 0,31 до 0,76, що також нижче, ніж у контрольній групі, медіани варіюють від 0 до 1 з відносно низькими значеннями на пізніших курсах. Зменшення вираженості середніх проявів симптому, починаючи з 5-го курсу НАХТ, пов'язано із застосуванням паклітакселу в монорежимі, що відповідає його профілю токсичності (рис. 8).

Прийом метформіну може виявитися корисною опцією для зниження середнього рівня та варіативності нудоти, особливо в групі з дозуванням 500 мг тричі на добу. Варіабельність та максимальні показники є ознаками того, що, хоча метформін може допомогти знизити загальний ступінь тяжкості нудоти, індивідуальні випадки тяжкого прояву симптому все ще можливі, тому це не нівелює проведення базової антиеметичної терапії та контролю симптому у відстрочений період.

У результатах кореляційного аналізу Спірмена встановлено монотонну залежність між рівнями тяжкості нудоти серед різних груп дослідження на всіх курсах НАХТ. Так, між групою «Не приймали метформін» та групою «Метформін 500 мг тричі на добу» кореляція становить $0,81$ ($p=0,01$), що вказує на доволі сильний позитивний зв'язок. Між групою «Не приймають метформін» та групою «Метформін 850 мг двічі на добу» кореляція становить $0,74$ ($p < 0,05$), що також вказує на сильний позитивний зв'язок, але трохи слабший порівняно з 1-ю групою. Між групами «Метформін 500 мг тричі на добу» та «Метформін

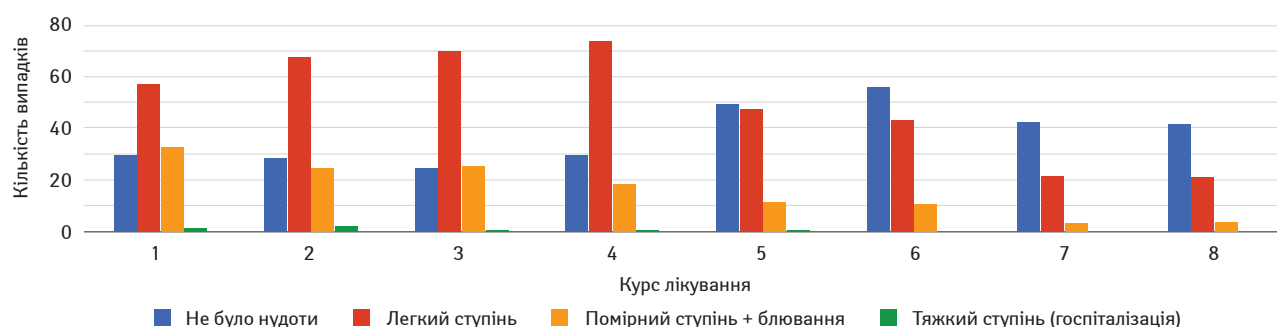


Рис. 7. Загальний розподіл симптомів блювання/нудоти між усіма хворими та курсами лікування

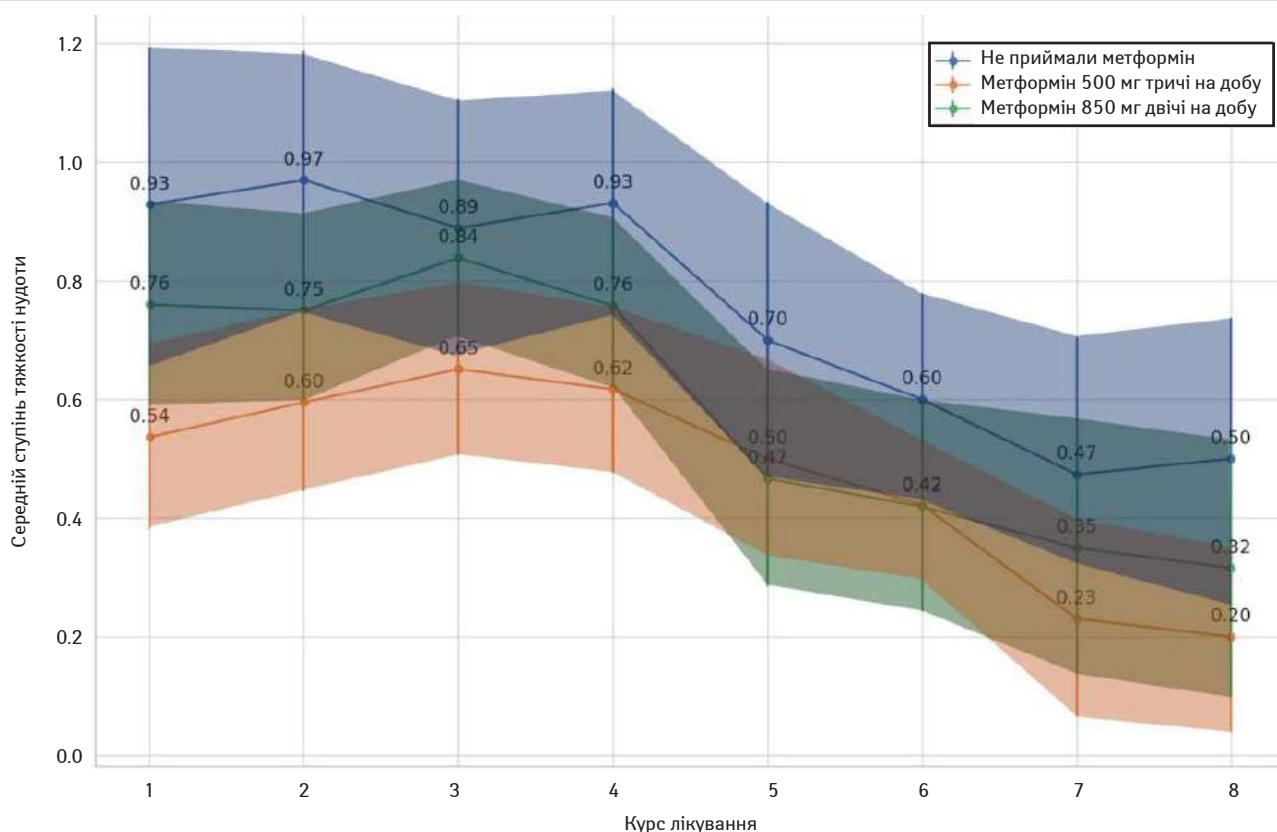


Рис. 8. Розподіл симптому нудоти серед груп дослідження в розрізі кожного курсу лікування

850 мг двічі на добу» кореляція становить 0,93 ($p < 0,0001$), що вказує на дуже сильний позитивний зв'язок. У результатах зафіксовано, що патерни змін ступеня тяжкості нудоти схожі між групами, що приймали метформін, та вказує на те, що він має схожий вплив зниження ХІНБ, хоча потрібні подальші дослідження для більш точних висновків.

Зазвичай цитостатичними препаратами з нейротоксичним ефектом є паклітаксел та доцетаксел. Зазначено, що метформін може знижувати ступінь полінейропатії, проте рівні розвитку цього ускладнення не були статистично значущими. Незважаючи на інтеграцію до схем лікування лікарських засобів, що знижують ступінь або можуть вилікувати полінейропатію, загальна тенденція все ж до збільшення середніх рівнів вираженості цього ускладнення не тільки в контексті цього дослідження.

При кореляційному аналізі за Спірменом між курсом лікування та ступенем патоморфозу коефіцієнт становив 0,413 ($p < 0,001$), що вказує на помірний зв'язок з прогресуванням полінейропатії на тлі проведення цитостатичного лікування. Вираженої різниці між групами дослідження

та динамікою розвитку полінейропатії не виявлено (рис. 9). Серед груп дослідження кореляція за Спірменом становила в контрольній групі 0,389 ($p < 0,001$), першій експериментальній групі — 0,414 ($p < 0,001$), а в другій експериментальній групі — 0,432 ($p < 0,001$), що підтверджує статистично значущу помірно-позитивну кореляцію.

Для проведення клінічних досліджень різних методів терапії злоякісних новоутворень слід використовувати стандартні критерії для вимірювання впливу хвороби на повсякденну активність пацієнта. Одним із таких інструментів є шкала PS ECOG. Вона характеризує рівень функціонального стану хворого з урахуванням його фізичної активності та спроможності догляду за собою. Середній розподіл зниження фізичної активності пацієнтів у дослідженні залежно від курсу лікування відображено на рис. 10.

При статистичному аналізі першочергово перевірено нормальність розподілу. За результатами тесту Шапіро — Уїлка розподіли оцінок PS ECOG між курсами НАХТ у всіх групах мають $p < 0,05$, що відкидає нульову гіпотезу про нормальність розподілу, тому для подальшого порівняння використовувався

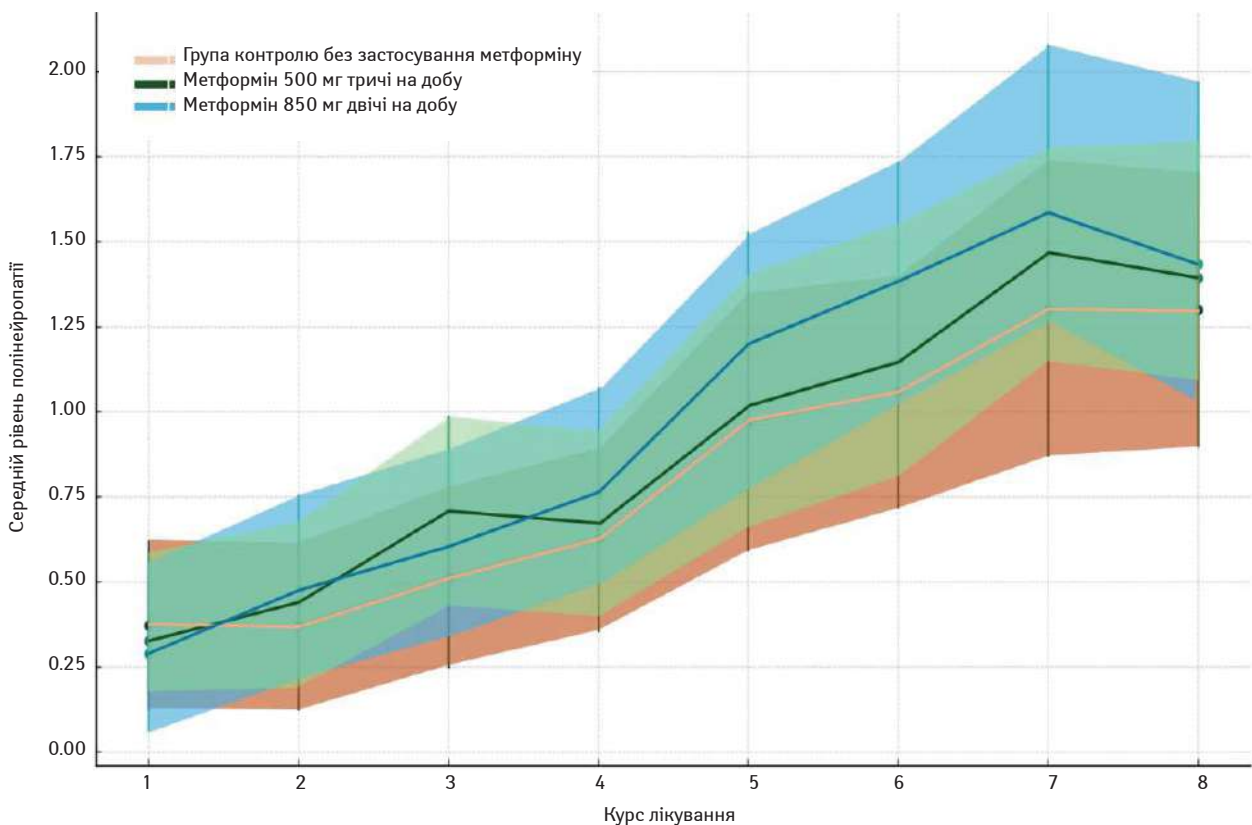


Рис. 9. Розподіл середнього ступеня полінейропатії серед груп дослідження залежно від курсу лікування

аналіз Крускала — Волліса та за його результатами p -value $>0,05$ для всіх курсів та ECOG-статусу. Це означає, що не знайдено статистично значущих відмінностей між 3 групами дослідження щодо кожного з курсів лікування. З цього можна зробити висновок, що курси НАХТ мають схожий вплив на пацієнтів у всіх 3 групах незалежно від дозування метформіну або відсутності його прийому.

Аналізи результатів кореляційного аналізу Крускала — Волліса та Спірмена між рівнями загальної слабкості (за шкалою PS ECOG) та нейтропенією за курсами терапії, дозволяє зробити наступні висновки:

- показники аналізу Крускала — Волліса вказують на статистично значущі відмінності між групами для 2–6 курсів, що свідчить про наявність відмінностей у розподілі рівнів PS ECOG і нейтропенії (рис. 11). Особливо сильні відмінності фіксуються в 2-му та 3-му курсах, де p -значення є надзвичайно низькими. Проте для 1-го, 7-го, і 8-го курсів значущих відмінностей не виявлено, що може свідчити про більш однорідний вплив цих курсів терапії на спостережувані показники. Показники кореляції Спірмена свідчать про позитивний кореляційний зв'язок від помірного до сильного між загальною слабкістю і нейтропенією в усіх курсах, що фіксує тенденцію до збільшення 1-го показника при збільшенні іншого. Найсильніший кореляційний зв'язок відмічається у 7-му курсі з коефіцієнтом 0,419. Це може бути ознакою зростання впливу нейтропенії на ECOG-статус у цей період лікування. Усі курси мають статистично значущі p -значення, що підтверджує надійність виявлених кореляцій.

Клінічна імплементація. Метформін виявився перспективною опцією, що може інтегруватися до системної терапії РМЗ. У дослідженні цього лікарського засобу встановлено, що він не призводить до статистично значущого підвищення ступеня тяжкості нейтропенії та сприяє більш стабільному рівню гранулоцитів під час курсів НАХТ. Це забезпечує потенційне зниження ризику розвитку фебрильної нейтропенії

та можливість зниження потреби у використанні Г-КСФ та філграстиму, які є стандартними методами профілактики та лікування нейтропенії. Його основним НЯ є розвиток діареї на 1-му курсі лікування, що визначається як перший контакт з препаратом. Це визначає необхідність забезпечення регулярного моніторингу пацієнтів для своєчасного виявлення і корекції гастроінтестинальних симптомів та загальної слабкості, а застосування препаратів терапії супроводу корекції побічних ефектів може значно поліпшити загальний стан хворих. Не виявлено статистично значущого зв'язку між групами дослідження, що приймали додатково метформін та без його застосування, тому такі симптоми, як нудота, загальна слабкість, діарея, починаючи з 2-го курсу НАХТ, нейтропенії та тромбоцитопенії потребують загальновизначеного підходу до корекції.

Клінічні рекомендації на основі цих результатів можуть включати розгляд додавання метформіну як допоміжного засобу до стандартного протоколу НАХТ у пацієнтів з РМЗ. Втім, потрібні подальші дослідження для оцінки впливу метформіну на інші важливі аспекти лікування раку, такі як ефективність ХТ, а в контексті неoad'ювантного лікування РМЗ — це оцінка безпідійної виживаності. Так, включення метформіну в клінічні протоколи може бути розглянуто як стратегічний крок для підвищення результатів терапії, однак кінцеве рішення повинно базуватися на індивідуальному аналізі кожного клінічного випадку та додаткових даних з інших досліджень.

ВИСНОВКИ

Інтеграція метформіну до системної НАХТ РМЗ статистично достовірно збільшує досягнення повної морфологічної відповіді. Аналіз профілю токсичності підкреслює важливість динамічного моніторингу як клінічного стану хворих та їх скарг, так і лабораторних показників. Модифікація метформіном НАХТ не підвищувала частоти та вираженості більшості побічних явищ. Діарея, переважно легкого ступеня, була найбільш вираженою тільки під час 1-го курсу лікування

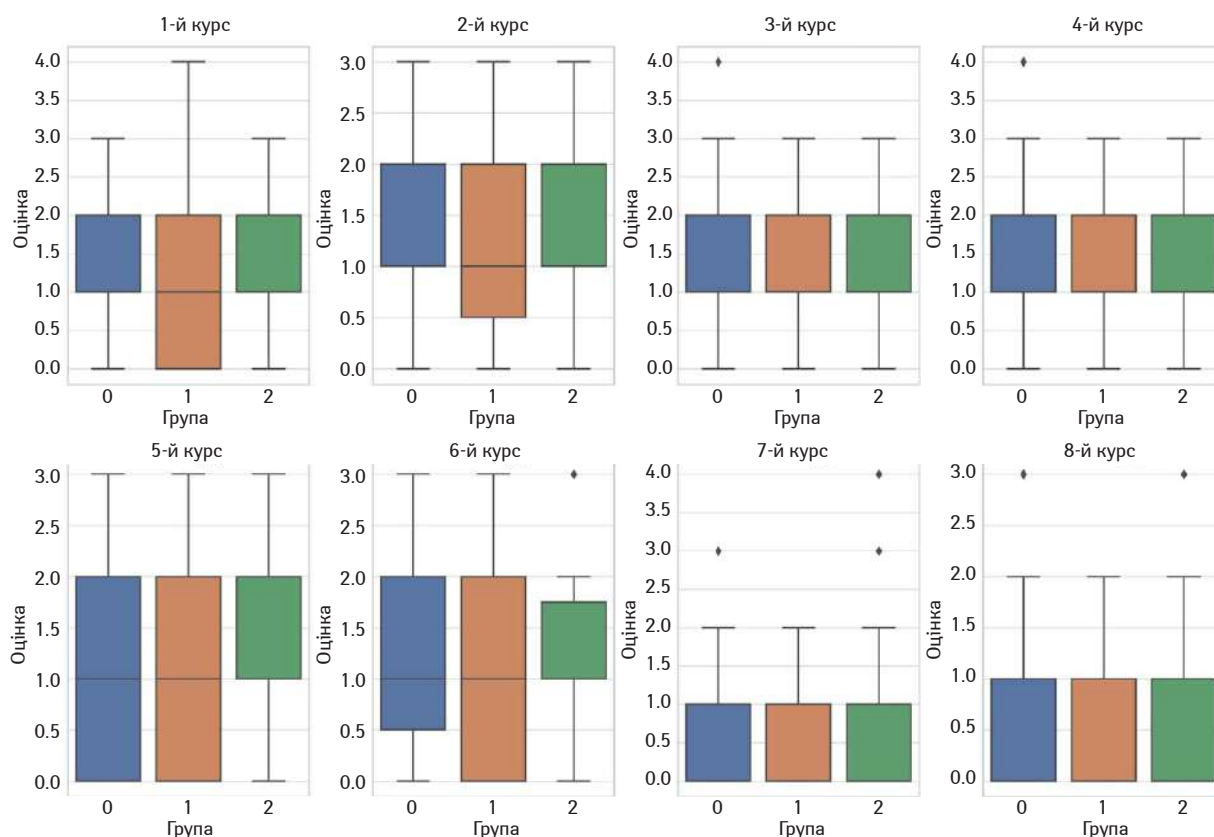


Рис. 10. «Ящики з вусами» розподілу оцінки ECOG-статусу за курсами НАХТ серед груп дослідження

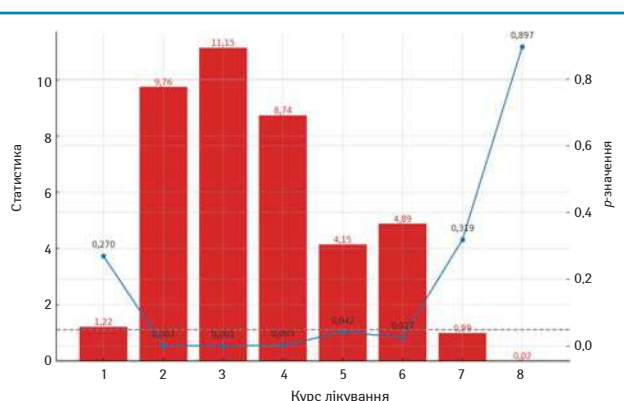


Рис. 11. Результати тесту Крускала — Волліса між ECOG та нейтропенії в розрізі курсів лікування

та статистично пов'язана з додаванням метформіну ($p < 0,05$). У пацієнтів з експериментальних груп дослідження симптоми ХІНБ були менш виражені, ніж у групі контролю. Ступінь тяжкості нудоти варіювала в групах дослідження та була дещо нижчою в експериментальних групах дослідження: середні показники в першій експериментальній групі (500 мг метформіну) — від 0,2 до 0,54, в другій експериментальній групі (850 мг метформіну) — від 0,31 до 0,76, а в контрольній групі — від 0,5 до 0,93. Згідно з аналізом інформації з наукової літератури, метформін може знижувати ступінь ХІПП, проте не помічено статистично-значущої різниці між групами дослідження ($p > 0,05$). Загальна тенденція до підвищення рівнів полінейропатії при цитостатичному лікуванні, що асоційовано з використанням препаратів групи таксанів ($p < 0,001$). Не встановлено суттєвого впливу на функціональний стан пацієнтів у всіх 3 групах дослідження ($p > 0,05$). Враховуючи його безпечний профіль токсичності, вплив на досягнення

морфологічної відповіді, метформін може бути включений до протоколу лікування РМЗ як метод модифікації ефекту ХТ.

Інформація щодо конфлікту інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Робота є частиною дисертації та фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри онкології і медичної радіології Державного закладу «Дніпровський державний медичний університет», «Удосконалення персоналізованих методів системного лікування з урахуванням їх клінічних та молекулярно-генетичних характеристик», номер держреєстрації 0117 U 003384, термін виконання: 01.2017–11.2022». Засідання Комітету з питань біомедицинської етики від 07.12.2020 р.

До роботи не належать нетрадиційні втручання на людині. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники, що залучаються в дослідження, інформуються про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методами та очікуваною користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи дослідження є загальноприйнятими, препарати, що будуть використані, дозволені до застосування. Експериментальні дослідження на людині не проводилися. Робота відповідає всім вимогам морально-етичних норм Міжнародної ради з питань гармонізації, правил належної клінічної практики (International Council on Harmonisation — ICH/good clinical practice — GCP), Гельсінської декларації (1975 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини, а також законодавства України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hassett, M. J., O'Malley, A. J., Pakes, J. R., Newhouse, J. P., & Earle, C. C. (2006). Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(16), 1108–1117. doi.org/10.1093/jnci/djj305.
2. Smith, T. J., Bohlke, K., Lyman, G. H., Carson, K. R., Crawford, J., Cross, S. J., ... American Society of Clinical Oncology (2015). Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(28), 3199–3212. doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors, Version 1.2012. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf (переглянуто 21 травня 2012 р.).
4. Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., ... ESMO Guidelines Committee (2016). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(5), v111–v118. doi.org/10.1093/annonc/mdw325.
5. Lyman, G. H., Dale, D. C., Culaikova, E., Poniewierski, M. S., Wolff, D. A., Kuderer, N. M., ... Crawford, J. (2013). The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(10), 2475–2484. doi.org/10.1093/annonc/mdt226.
6. Okada, Y., Oba, K., Furukawa, N., Kosaka, Y., Okita, K., Yuki, S., ... Aapro, M. (2019). One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. *The oncologist*, 24(12), 1593–1600. doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0133.
7. Latreille, J., Pater, J., Johnston, D., Laberge, F., Stewart, D., Rusthoven, J., ... Zee, B. (1998). Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(3), 1174–1178. doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.1174.
8. Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., ... Hershman, D. L. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(28), 3325–3348. doi.org/10.1200/JCO.20.01399.
9. Nitz, U., Gluz, O., Clemens, M., Malter, W., Reimer, T., Nuding, B., ... Harbeck, N. (2019). West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 37(10), 799–808.
10. Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., ... Hershman, D. L. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *JCO*, 38, 3325–3348. Doi: 10.1200/JCO.20.01399.
11. El-Fataty, B. M., Ibrahim, O. M., Hussien, F. Z., & Mostafa, T. M. (2018). Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. *International journal of colorectal disease*, 33(12), 1675–1683. doi.org/10.1007/s00384-018-3104-9.
12. Sato, M. T., Hasegawa, T., Noma, H., Sugita, H., & Ota, E. (2023). Efficacy and safety of drug therapy for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 13(9), e070645. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070645. PMID: 37699621; PMCID: PMC10503317.
13. Álvarez-Mercado, A. I., Del Valle Cano, A., Fernández, M. F., & Fontana L. (2023). Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers (Basel)*, 15(2), 443. doi: 10.3390/cancers15020443. PMID: 36672391; PMCID: PMC9856390.
14. Kulecka, M., Zeber-Lubecka, N., Bałabas, A., Czarnowski, P., Bagińska, K., Główniak, M., ... Ostrowski, J. (2023). Diarrheal-associated gut dysbiosis in cancer and inflammatory bowel disease patients is exacerbated by *Clostridioides difficile* infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 13, 1190910. doi: 10.3389/fcimb.2023.1190910.
15. Bondarenko, I., El Hajj, M. H., Cherednichenko, N., Khodzuzh Mohammad, I. M., & Prokhach, A. (2023). Scientific research of the Department of Oncology and Medical Radiology of Dnipro State Medical University. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*, 13(4). doi.org/10.37336/2707-0700-2022-4-1.
16. Avierin, D. I., & Zavizion, V. F. (2023). Metformin as adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. *Medical Perspectives/Medični Perspektivi*, 28(4).
17. Galal, M. A., Al-Rimawi, M., Hajeer, A., Dahman, H., Alouch, S., & Aljada, A. (2024). Metformin: A Dual-Role Player in Cancer Treatment and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 4083. doi.org/10.3390/ijms25074083.
18. Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 19(8), 460–476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.
19. Nabrdalik, K., Skonieczna-Żydecka, K., Irlík, K., Hendel, M., Kwiendacz, H., Łoniewski, I., ... Lip, G. Y. H. (2022). Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 13, 975912. doi: 10.3389/fendo.2022.975912. PMID: 36187122; PMCID: PMC9524196.
20. Cubeddu, L. X., Bönsch, H., Göthert, M., Molderings, G., Racke, K., Ramadori, G., ... & Schwörer, H. (2000). Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT 3 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 361, 85–91.
21. Hoffmann, I. S., Roa, M., Torrico, F., & Cubeddu, L. X. (2003). Ondansetron and metformin-induced gastrointestinal side effects. *American journal of therapeutics*, 10(6), 447–451. doi.org/10.1097/00045391-200311000-00012.

Assessment of the toxicity profile and safety of integrating metformin into neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

D. Avierin^{1,2}, V. Zavizion¹

¹Dnipro State Medical University, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise «City Clinical Hospital № 4» of Dnipro City Council, Ukraine

Abstract. Introduction. The department of oncology and medical radiology at Dnipro state medical university is studying the effects of metformin on systemic breast cancer treatment, particularly its

ability to modify the cytostatic effects of chemotherapeutic agents and reduce their side effects. Metformin regulates tumor cell proliferation and reduces resistance, impacting various body systems including anti-inflammatory and immunomodulatory properties, though it may cause gastrointestinal and hematological side effects. Its integration into neoadjuvant therapy significantly increases the complete pathological response rate from 12% to 27% ($p < 0.001$), highlighting its potential to improve therapeutic outcomes. Studying its toxicity profile with chemotherapeutic drugs is critically important for further research on metformin in oncology. **Objective.** The study aimed to investigate the clinical toxicity profile and safety of integrating metformin into neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Materials and methods.** Side effects of using metformin in combination with neoadjuvant chemotherapy were considered in 128 patients with stage I–III breast cancer. The average age of the patients was 51.86 years (95% confidence interval (CI) from 49.73 to 53.99). The study focused on the per-course monitoring of adverse events, grading them, and examining the interrelationships. Patients were randomized into three groups: the first was the control group receiving standard treatment, the second was experimental combining standard treatment with 500 mg of metformin three times a day, and the third was experimental combining standard treatment with 850 mg of metformin twice a day. **Results.** The study analyzed common complications of breast cancer chemotherapy, such as neutropenia, diarrhea, neuropathy, and general weakness. The severity of symptoms was assessed according to NCI CTCAE v5.0. Main methods for controlling neutropenia included weekly clinical blood analysis evaluations. It was found that the average degree of neutropenia varied from mild to moderate depending on the course and group, but the overall impact of metformin on the development of severe neutropenia was statistically insignificant ($p > 0.05$), with a general tendency to reduce the average degree of this complication with each subsequent treatment course ($p < 0.001$). Diarrhea assessment showed that the relationship between metformin dosage and the development of diarrhea was statistically significant only in the first course ($p < 0.05$), with no significant connections in subsequent courses. A two-factor ANOVA found no statistically significant effect of treatment protocols and metformin dosage on the development or severity of diarrhea ($p > 0.05$). Also, an analysis of the relationship between the course of treatment and the degree of polyneuropathy found a moderate correlation, confirming an increased risk of polyneuropathy with the number of courses of treatment ($p < 0.001$). However, changes in the degrees of neutropenia, diarrhea, and polyneuropathy were not significantly associated with different metformin dosages. **Conclusions.** The study confirms the importance of monitoring hematological parameters and the potentially useful role of metformin in reducing certain chemotherapeutic complications, although its impact on more severe stages, such as neutropenia, was limited. The inclusion of metformin in clinical protocols can be considered a strategic step to improve treatment outcomes, but the final decision should be based on an individual analysis of each clinical case and additional data from other studies.

Key words: metformin; neoadjuvant chemotherapy; safety profile; toxicity; breast cancer.

Адреса для листування:

Аверін Дмитро Ігорович

49044, Дніпро, вул. В. Вернадського, 9

Дніпровський державний медичний університет

E-mail: avierin@ukr.net

Correspondence:

Dmytro Avierin

9 Volodymyr Vernadsky str., Dnipro, 49044

Dnipro State Medical University

E-mail: avierin@ukr.net

С.С. Давидюк, А.Є. Крижанівська

Результати лікування хворих на саркому матки І стадії

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Одержано 27.04.2024

Прийнято до друку 15.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32539

Мета. Проаналізувати результати лікування хворих на саркому матки І стадії. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено аналіз результатів терапії 83 жінок, хворих на саркому матки (СМ) І р(T1N0M0) стадії, яким проведено хірургічне втручання з 2010 до 2023 рр. в умовах Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (ПКОЦ ІФ ОР) та КНП «Національний інститут раку» (КНП «НІР») Міністерства охорони здоров'я України. Критеріями ефективності лікування були показники безрецидивної виживаності пацієнтів протягом усього періоду спостереження та частота рецидивів і метастазування пухлини. Період спостереження становив від 1,0 до 156,0 міс. Результати дослідження для осіб із СМ оцінювали за допомогою класифікації пацієнток за основними прогностичними факторами: віком, стадією та гістологією пухлини. У нашому дослідженні ми поділили пацієнток на 2 групи: хворі, які отримували ад'ювантну терапію, та пацієнтки, які були без ад'юванту. Ретроспективно провели аналіз загальної та безрецидивної виживаності. **Результати.** Середній вік проаналізованих осіб: серед таких із СМ І р(T1N0M0) стадії вік становив від 31 до 88 років. Усіх пацієнток розподілено на 2 групи залежно від того, чи отримували подальше лікування хворі після хірургічного втручання. У 1-шу групу залучено 45 хворих на СМ І стадії, які не отримували ад'ювантну терапію та почали лікування в термін з 2010 до 2023 року включно (група 1). Ефективність лікування всіх хворих досліджено ретроспективно. Середній вік осіб групи 1 становив $50,4 \pm 2,2$ року. За гістологічним типом пухлини в цьому дослідженні для 1-ї групи лейоміосаркому (ЛМС) виявлено у 40 осіб (88,9%), а ендометріальну стромальну саркому (ЕСС) — у 5 осіб (11,1%). У 2-гу групу залучено 38 хворих на СМ І стадії, які отримували ад'ювантну терапію. Середній вік цієї групи пацієнтів становив $56,2 \pm 1,6$ року. Вік цієї групи пацієнток варіював від 36 до 73 років. За гістологічним типом пухлини в цьому дослідженні для 2-ї групи ЛМС діагностовано у 26 осіб (68,4%), а ЕСС — у 12 хворих (31,6%). Показники безрецидивної та загальної виживаності протягом 60 міс спостереження значно вищі у 1-й групі пацієнтів, які не отримували ад'ювантного лікування при захворюванні на СМ І стадії порівняно з 2-ю групою спостереження. **Висновки.** Пік захворюваності припадає на вікову категорію 40–59 років — 57,8% хворих на СМ 1–2-ї груп. Найпоширенішим гістологічним типом для 1–2-ї груп встановлено ЛМС. За ступенем диференціації пухлини (G) для 1-ї групи (хворі з І стадією, що не отримували ад'ювантну терапію) переважає ЛМС G1, для 2-ї групи (пацієнти з І стадією, що отримували ад'ювантну терапію) переважає — ЛМС G2. У більшості хворих для 1–2-ї груп зафіксований необтяжений онкоанамнез. Більшість осіб мали в анамнезі лейоміому матки. 1-ша група пацієнтів з лейоміомою матки в анамнезі становила 53,3%, 2-га група хворих з цією онкопатологією в анамнезі — 65,8%. Вищі показники безрецидивної та загальної виживаності для хворих на СМ І стадії, які не отримували ад'ювантного лікування, встановлено в 1-й групі.

Ключові слова: саркома матки; саркома; лейоміосаркома; ендометріальна стромальна саркома матки; рак тіла матки.

ВСТУП

СМ є рідкісним новоутворенням високого ступеня злоякісності, що формується з компонентів гладкої мускулатури та сполучної тканини, на які припадає близько 1% усіх гінекологічних злоякісних новоутворень і близько 3–7% усіх злоякісних новоутворень матки [1, 2]. СМ характеризується агресивним клінічним перебігом захворювання та несприятливим прогнозом щодо виживаності жіночого населення, проте, незважаючи на різні підходи до радикального лікування, продовжує залишатися рідкісною пухлиною, що спричиняє ранній розвиток місцевих чи віддалених рецидивів [3]. Найчастіше розвиток СМ характерний для перименопаузального та менопаузального періоду. Пік захворюваності припадає на осіб вікової категорії від 40–59 років та становить 61,3% [4]. Вивчаючи різні джерела наукової літератури, СМ часто розвиваються поблизу або безпосередньо всередині лейоміоми матки, трансформуючись у СМ [5].

Інформація щодо захворюваності на СМ у Міжнародному агентстві з вивчення раку Всесвітньої організації охорони здоров'я (International Agency for Research on Cancer World Health Organization), Європейській мережі онкологічних реєстрів (European Network of Cancer Registries), Американському онкологічному товаристві (American Cancer Society — ACS), Національному канцер-реєстрі України відсутня.

Найчастішими гістологічними підтипами є ЛМС, за якою слідує ЕСС і недиференційована саркома матки. Гістологічний тип надзвичайно впливає на прогноз і клінічну характеристику пухлини [6].

Стандартом для лікування СМ І стадії є гістеректомія з/без двобічної сальпінгофоректомії. Незважаючи на досягнення протягом останніх років у галузі онкології, залишається проблема вибору ад'ювантного лікування для хворих на СМ І стадії, оскільки відсутні єдині рекомендації, а доступна наукова література має суперечності [3].

Згідно з рекомендаціями Настанови Британського гінекологічного онкологічного товариства з раку матки (Recommendations for Practice 2017, 2021, British Gynaecological Cancer Society Uterine Cancer Guidelines — BGCS) ад'ювантна променева терапія при І–ІІ стадіях СМ не підвищує загальну виживаність чи місцевий контроль, однак можна використовувати для осіб з груп підвищеного ризику (доказовість В). Не знайдено даних щодо ад'ювантного режиму лікування хіміотерапією у пацієнтів з СМ І–ІІ стадій.

У рекомендаціях Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2018 р. при І стадії в ад'ювантному режимі пропонуються спостереження або гормонотерапія для ЕСС (низького ступеня ризику), а для ЛМС або ЕСС (високого ступеня ризику) рекомендоване регулярне диспансерне спостереження або хіміотерапія.

Незважаючи на досягнення протягом останніх років у галузі онкології, залишається проблема вибору ад'ювантного лікування для хворих на СМ І стадії, оскільки відсутні єдині настанови, а в рекомендаціях NCCN–2024 пропонується диспансерне спостереження.

Мета нашої роботи — проаналізувати результати лікування хворих на СМ I стадії та оцінити клініко-морфологічні характеристики пухлини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу нашого дослідження покладено клінічні спостереження в КНП «ПКОЦІФОР» та КНП «НІР» з 2010 до 30 грудня 2023 рр. 83 пацієнток із СМ I р(T1N0M0) стадії, які проходили лікування у вищенаведених закладах у період з 2010 до 2023 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік 83 пацієнток коливався від 31 до 88 років, медіана становила 51,0 року, середній вік — $(53,03 \pm 2,82)$ року. Пік захворюваності припадав на осіб вікової категорії 40–59 років — 48 (57,83%) пацієнток. Розподіл захворюваності у хворих вікової категорії 40–49 років — 27 пацієнток (32,53%), для осіб вікової категорії 50–59 років — 21 хвора на СМ (25,3%). У проміжку 60–69 років було 14 (16,87%) пацієнток, молодше 40 років — 10 (11,91%) осіб та старше 70 років — 11 (13,25%) хворих (рис. 1).

При госпіталізації пацієнта в стаціонар ступінь поширеності пухлини встановлювали на підставі лабораторних обстежень, що включали дані бімануального обстеження хворої, ультразвукової діагностики та комп'ютерної томографії органів грудної клітки, черевної порожнини і малого таза, з контрастуванням. Остаточну стадію захворювання визначено після хірургічного лікування.

До істинно мезенхімальних злоякісних пухлин матки належать ЛМС — у 66 пацієнток (79,5%), ЕСС — у 17 хворих (20,5%). Можна зробити висновки, що за гістологічним типом у осіб з СМ I стадії переважали хворі на ЛМС (рис. 2).

Критеріями ефективності лікування були показники безрецидивної виживаності пацієнтів протягом усього періоду

спостереження та частота рецидивів і метастазування пухлини. Період моніторингу становив від 1,0 до 156,0 міс.

Усім відомий факт, що патогенез мезенхімальних злоякісних пухлин матки відрізняється, тому відрізняється між собою і клінічний перебіг захворювання, саме тому клінічну характеристику хворих на СМ ми надаватимемо відповідно до гістологічної структури новоутворення.

Вік 66 пацієнток з ЛМС I стадії, хворих на СМ, коливався від 31 до 88 років, медіана — 48,5 року, середній вік — $51,06 \pm 3,11$ року. Пік захворюваності припадав на вікову категорію 40–49 років — 25 (37,9%) осіб.

Вік 17 пацієнток з ЕСС I стадії хворих на СМ варіював від 44 до 80 років, медіана — 60,0 року, середній вік — $61,70 \pm 5,59$ рр. Пік захворюваності припадав на осіб вікової категорії 50–59 років, їх кількість — 6 хворих (35,3%).

У наше дослідження залучено 83 пацієнтки з СМ I стадії. Усіх хворих розподілено на 2 групи залежно від того, чи отримували вони подальше лікування після хірургічного втручання. У 1-й групі охоплено 45 хворих на СМ I стадії, які не отримували ад'ювантну терапію та почали лікування в термін з 2010 до 2023 рр. включно (1-ша група). Ефективність терапії всіх пацієнток простежено ретроспективно.

Середній вік цієї групи хворих становив $50,4 \pm 2,2$ року. Вік вказаної групи пацієнток варіював від 31 до 88 років.

За гістологічним типом пухлини в наведеному дослідженні для 1-ї групи ЛМС виявлено у 40 осіб (88,9%), а ЕСС — у 5 хворих (11,1%). Отже, за гістологічним типом переважає ЛМС (рис. 3).

Аналізуючи частоту гістологічної градації пухлини (G), отримали наступні результати: ЛМС (40 осіб) — G1 зафіксовано у 24 пацієнток (53,3%), G2 — у 10 хворих (22,2%), G3 — у 6 осіб (13,3%). Для ЕСС (5 пацієнток) характерно наступне: G1 — у 1 особи (2,2%), G2 — у 2 хворих (4,5%), G3 — у 2 пацієнток (4,5%) (рис. 4).

Абсолютну перевагу в цій групі становили хворі на ЛМС I стадії зі ступенем диференціації пухлини G1.

Проводячи аналіз анамнестичних даних щодо їхнього онкоанамнезу, маси тіла, росту, гемоглобіну (Hgb) (до операції), наявності лейоміоми тіла матки, отримали наступні результати.

У хворих 1-ї групи обтяжений онкоанамнез наявний тільки у 8 з 45 хворих. Необтяжений онкоанамнез — у 37 осіб, що становив абсолютну більшість (рис. 5).

Середня маса тіла у цієї групи пацієнтів становить $81,3 \pm 3,4$ кг, ріст — $151,1 \pm 4,1$ см. Більшість хворих вказаної групи мали надмірну масу тіла та ожиріння.

Середнє значення гемоглобіну до операції становило $111,3 \pm 2,4$. У більшості хворих діагностовано анемію легкого ступеня.

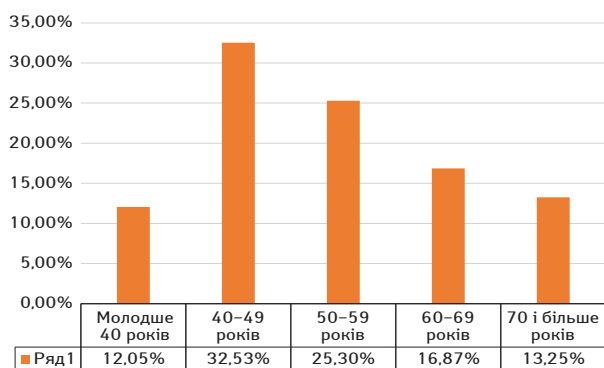


Рис. 1. Розподіл хворих на СМ I стадії за віком

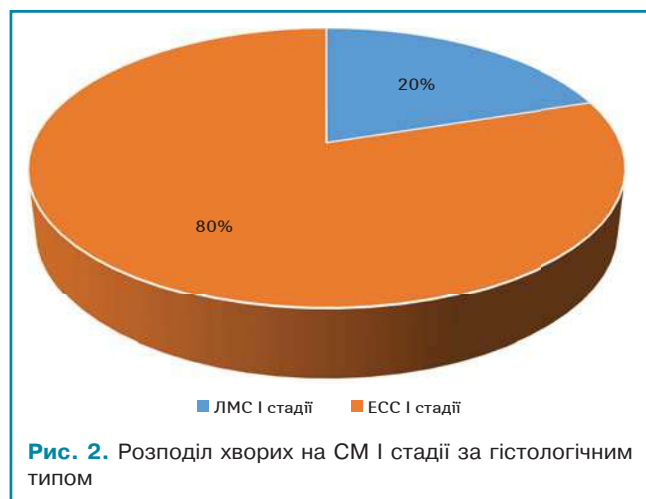


Рис. 2. Розподіл хворих на СМ I стадії за гістологічним типом



Рис. 3. Розподіл за гістологічним типом хворих на СМ I-ї групи

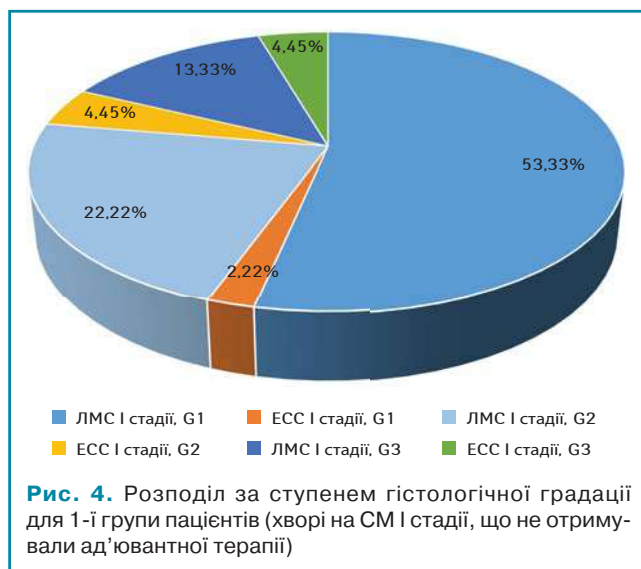


Рис. 4. Розподіл за ступенем гістологічної градації для 1-ї групи пацієнтів (хворі на СМ I стадії, що не отримували ад'ювантної терапії)

У більшості осіб в анамнезі зазначено лейоміому тіла матки, такі хворі становлять 53,33% (рис. 6).

У 2-гу групу залучено 38 хворих на СМ I стадії, які отримували ад'ювантну терапію та почали лікування в термін з 2010 до 2023 рр. включно (2-га група). Ефективність терапії всіх пацієнток простежено ретроспективно.

Середній вік цієї групи хворих становив $56,2 \pm 1,6$ року, вік групи пацієнток варіював від 36 до 73 років.

За гістологічним типом пухлини в цьому дослідженні для 2-ї групи ЛМС встановлено у 26 осіб (68,4%), а ЕСС — у 12 хворих (31,6%). Так, за гістологічним типом переважає ЛМС (рис. 7).

Аналізуючи частоту гістологічної градації пухлини (G), отримали наступні результати: ЛМС (26 осіб) — G1 становлять 8 осіб (53,3%), G2 — 10 пацієнтів (22,2%), G3 — 8 хворих (13,3%). Для ЕСС (12 осіб) характерно наступне: G1 — 3 пацієнти (7,9%), G2 — 3 хворих (7,9%), G3 — 6 осіб (15,8%) (рис. 8).

Перевагу в цій групі встановлено у хворих на ЛМС I стадії зі ступенем диференціації пухлини — G2.

Проводячи аналіз анамнестичних даних щодо їхнього онкоанамнезу, маси тіла, росту, гемоглобіну (Hgb) (до опе-

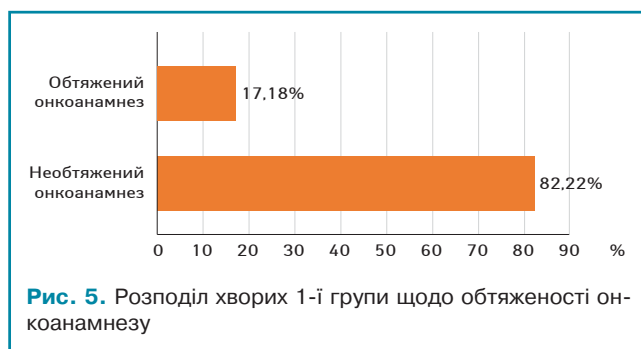


Рис. 5. Розподіл хворих 1-ї групи щодо обтяженості онкоанамнезу

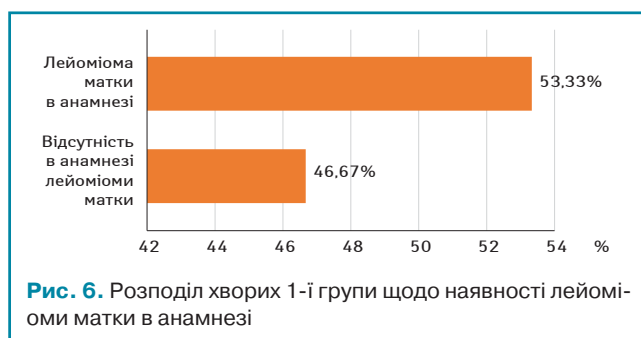


Рис. 6. Розподіл хворих 1-ї групи щодо наявності лейоміоми матки в анамнезі

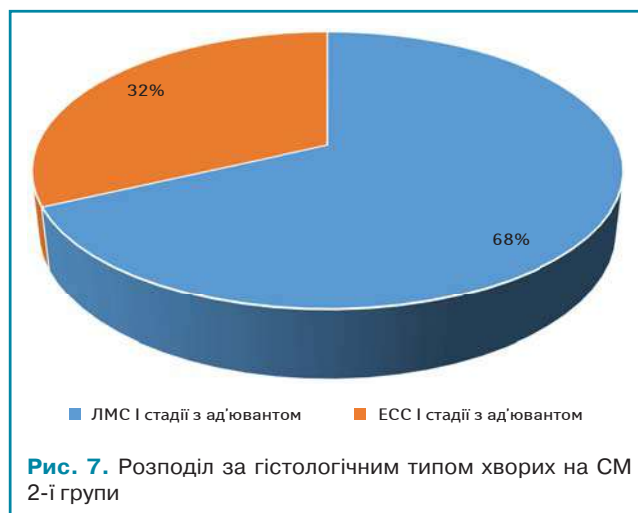


Рис. 7. Розподіл за гістологічним типом хворих на СМ 2-ї групи

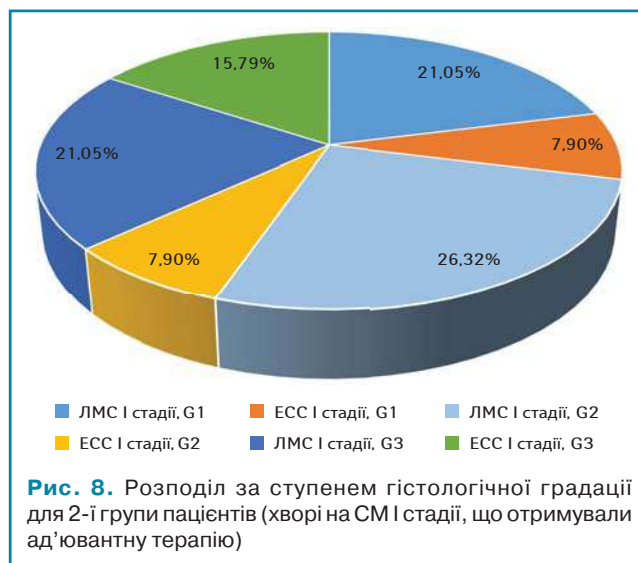


Рис. 8. Розподіл за ступенем гістологічної градації для 2-ї групи пацієнтів (хворі на СМ I стадії, що отримували ад'ювантну терапію)

рації), наявності лейоміоми тіла матки, отримали наступні результати.

У хворих 2-ї групи обтяжений онкоанамнез зафіксовано тільки у 5 з 38 хворих, необтяжений — у 33 хворих, що становив абсолютну більшість (рис. 9).

Середня маса тіла цієї групи пацієнтів становить $83,1 \pm 3,0$ кг, ріст $134,8 \pm 4,6$ см. Більшість хворих наведеної групи мали надмірну масу тіла та ожиріння.

Середнє значення гемоглобіну до операції становило ($112,8 \pm 2,2$). У більшості осіб діагностовано анемію легкого ступеня.

У переважної кількості пацієнтів в анамнезі виявлено лейоміому тіла матки, такі хворі становлять 65,8% (рис. 10).

Ефективність лікування всіх пацієнток простежено ретроспективно. Аналізуючи безрецидивну виживаність для хворих 1–2-ї груп, можемо встановити наступне, порівнюючи 2 групи.

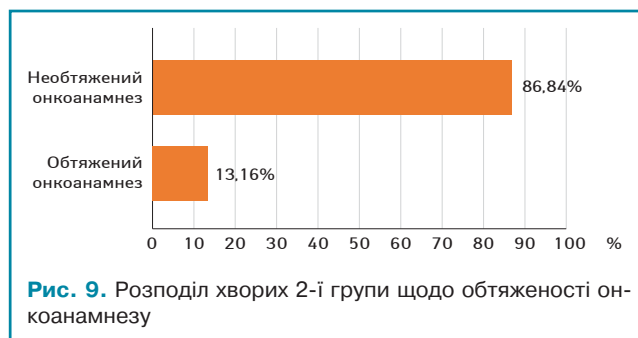


Рис. 9. Розподіл хворих 2-ї групи щодо обтяженості онкоанамнезу

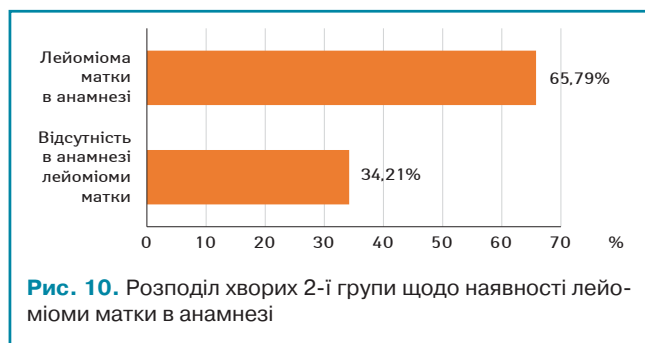


Рис. 10. Розподіл хворих 2-ї групи щодо наявності лейоміоми матки в анамнезі

Для 1-ї групи показник безрецидивної виживаності з інтервалом 6 міс для 44 хворих з 45 становив $97,8 \pm 2,2\%$ проти 35 хворих з 38 з показником $92,2\% \pm 4,3$ для 2-ї групи, дані незначно відрізняються.

Проте, починаючи з:

- інтервалу 12 міс, 35 хворих з 45, що становили $90,62\% \pm 4,47$, проти 28 осіб з 38, які становили $76,17\% \pm 6,94$;
- з інтервалу 18 міс, 28 пацієнтів з 45, що становили $89,18\% \pm 4,84$, проти 24 хворих з 38, які становили $65,29\% \pm 7,79$;
- з інтервалу 24 міс, 26 хворих з 45, що становили $85,94\% \pm 5,65$, проти 19 осіб з 38, які становили $63,77\% \pm 7,90$;
- з інтервалу 30 міс, 23 пацієнтів з 45, що становили $84,18\% \pm 6,05$, проти 15 хворих з 38, які становили $53,43\% \pm 8,59$;
- з інтервалу 36 міс, 23 осіб з 45, що становили $82,36\% \pm 6,45$, проти 15 пацієнтів з 38, які становили $51,65\% \pm 8,66$;
- з інтервалу 42 міс, 18 хворих з 45, що становили $80,35\% \pm 6,89$, проти 12 осіб з 38, які становили $47,96\% \pm 8,79$;
- з інтервалу 48 міс, 18 пацієнтів з 45, що становили $78,12\% \pm 7,39$, проти 12 хворих з 38, які становили $45,96\% \pm 8,87$;
- з інтервалу 54 міс, 10 осіб з 45, що становили $75,33\% \pm 8,11$, проти 11 пацієнтів з 38, які становили $43,96\% \pm 8,92$;
- з інтервалу 60 міс, 9 хворих з 45, що становили $71,36\% \pm 9,42$, проти 9 осіб з 38, які становили $39,78\% \pm 9,00$, показники безрецидивної виживаності значно вищі у 1-й групі пацієнтів, що не отримували ад'ювантного лікування при захворюванні на СМ I стадії, порівняно з 2-ю групою спостереження.

Вищенаведені дані безрецидивної виживаності відображені на діаграмі при порівнянні 1-ї групи (I стадія без ад'юванту), та 2-ї групи (I стадія з ад'ювантом), спостереження тривалістю 60 міс (рис. 11–12).

Аналізуючи загальну виживаність у хворих 1–2-ї груп, можемо виявити наступне, порівнюючи 2 групи (таблиця).

Показники загальної виживаності протягом 60 міс спостереження вищі у 1-й групі пацієнтів, які не отримували ад'ювантного лікування при захворюванні на СМ I стадії порівняно з 2-ю групою хворих.

Таблиця. Порівняльна таблиця загальної виживаності для хворих 1–2-ї груп

Інтервал спостереження, міс	Кількість	Стандартна похибка		Кількість	Стандартна похибка	
		Відсоток	І стадія без ад'юванту		Відсоток	І стадія з ад'ювантом
0	45	100,0	0,00	39	100,00	0,00
6	44	98,9	1,58	36	94,81	3,58
12	35	91,6	4,28	33	89,46	4,99
18	28	90,2	4,68	28	75,91	7,01
24	27	88,5	5,14	21	72,87	7,35
30	24	86,8	5,59	19	69,32	7,81
36	24	85,0	6,03	19	67,49	8,02
42	23	83,2	6,42	19	65,72	8,19
48	22	81,3	6,79	16	58,61	8,71
54	16	79,2	7,26	16	56,78	8,81
60	15	76,6	7,87	15	53,23	8,95

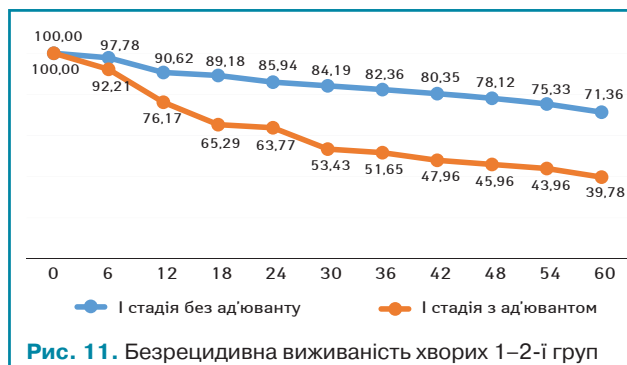


Рис. 11. Безрецидивна виживаність хворих 1–2-ї груп

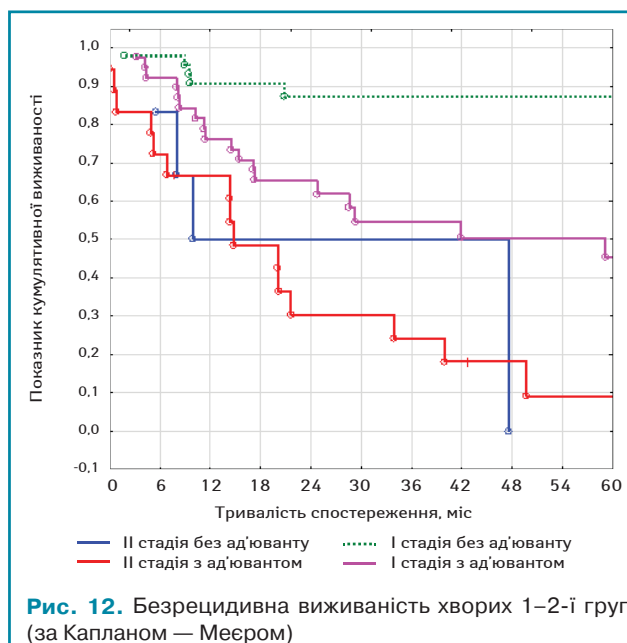
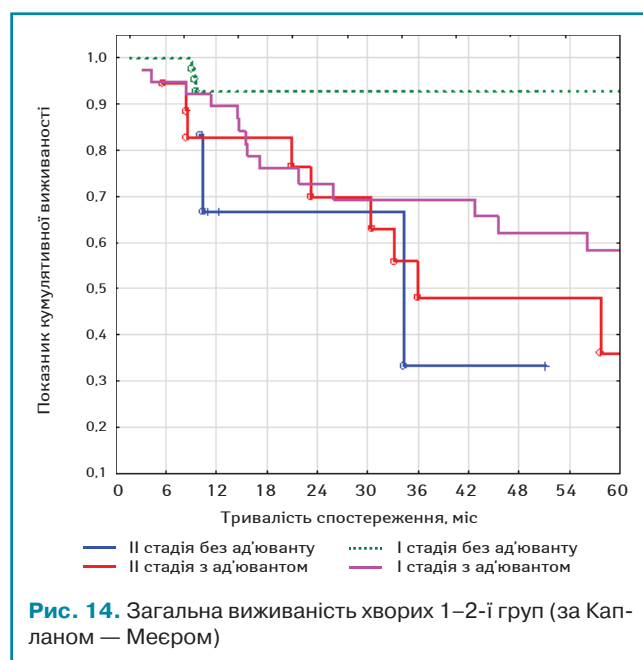
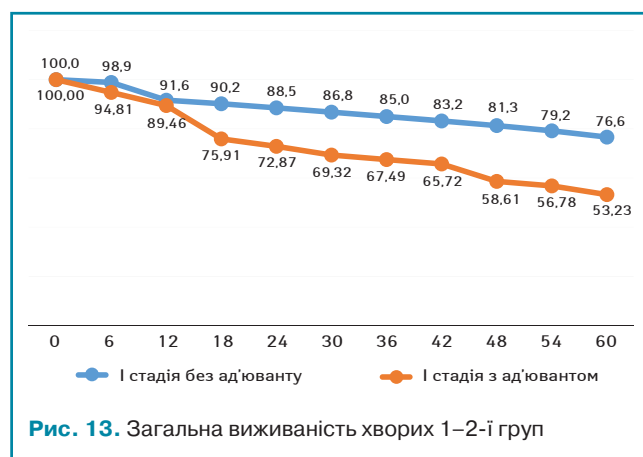


Рис. 12. Безрецидивна виживаність хворих 1–2-ї груп (за Капланом — Меєром)

Вищенаведені дані загальної виживаності відображені на діаграмі при порівнянні 1-ї групи (I стадія без ад'юванту) та 2-ї групи (I стадія з ад'ювантом), спостереження тривало 60 міс (рис. 13–14).

ВИСНОВКИ

Пік захворюваності на СМ припадає на вікову категорію 40–59 років (57,8%). Найпоширенішим гістологічним типом для 1–2-ї груп виявлено лейоміосаркому. За ступенем диференціації пухлини (G) для 1-ї групи переважає лейоміосаркома G1, для 2-ї групи — лейоміосаркома G2. У більшості хворих 1–2-ї груп фіксувався необтяжений онкоанамнез. Переважна кількість пацієнтів в анамнезі хворіли на лейоміому матки. Вищі показники безрецидивної та загальної виживаності встановлені у хворих на СМ I стадії, які не отримували ад'ювантного лікування, — 1-ша група.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Seagle, B. L., Sobacki-Rausch, J., Strohl, A. E., Shilpi, A., Grace, A., & Shahabi, S. (2017). Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecologic oncology*, 145(1), 61–70. doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.012.
- Hosh, M., Antar, S., Nazzal, A., Warda, M., Gibreel, A., & Refky, B. (2016). Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *International Journal of Gynecological Cancer*, 26(6), 1098–1104. doi.org/10.1097/IGC.0000000000000720.
- Давидюк, С. С., & Крижанівська, А. Є. (2022). Захворюваність на саркому матки в Івано-Франківській області. *Art of Medicine*, 4(24), 33.
- Сухін, В. С. (2018). Принципи та обґрунтування індивідуалізації протипухлинної терапії сарком матки. (Дис. д-ра мед. наук). Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків.
- Parker, W. H. (2007). Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*, 87(4), 725–736. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.093.
- Pérez-Fidalgo, J. A., Ortega, E., Ponce, J., Redondo, A., Sevilla, I., Valverde, C., & Sebio, A. (2023). Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 17588359231157645. doi.org/10.1177/17588359231157645.

Results of treatment of patients with stage I uterine sarcoma

S.S. Davydiuk, A.Y. Kryzhanivska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The goal. To analyze the results of treatment of patients with stage I uterine sarcoma. **Object and research methods.** The analysis

of the results of the treatment of 83 women with uterine sarcoma (US) stage I p(T1N0M0) who underwent surgical intervention from 2010 to 2023 in the conditions of the Municipal Non-Profit Institution «Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council» and the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine was carried out. The criteria for the effectiveness of treatment were the rates of recurrence-free survival of patients during the entire observation period and the frequency of tumor recurrence and metastasis. The follow-up period ranged from 1.0 to 156.0 months. **The results.** of the study for patients with US were evaluated by classifying patients according to the main prognostic factors: age, stage and histology of the tumor. In our study, we divided the patients into two groups, those who received adjuvant therapy and those who received no adjuvant. Retrospective analysis of overall and recurrence-free survival was performed. Main results. The average age of the analyzed patients: among patients with US Ip(T1N0M0) stage, the age ranged from 31 to 88 years. All patients were divided into two groups, depending on whether they received further treatment after surgery. The first group consisted of 45 patients with stage I SM who did not receive adjuvant therapy and started treatment from 2010 to 2023 inclusive (group 1). The effectiveness of the treatment of all patients was monitored retrospectively. The average age of group 1 was 50.4 ± 2.2 . According to the histological type of tumor in this study for group I, leiomyosarcoma (LMS) is 40 people (88.9%), and endometrial stromal sarcoma (ESS), only 5 people (11.1%). The second group consisted of 38 patients with US stage I who received adjuvant therapy. The average age of this group of patients was 56.2 ± 1.6 . The age of this group of patients varied from 36 to 73 years. According to the histological type of the tumor in this study for the II group, LMS is 26 people (68.4%), and ESS? only 12 people (31.6%). Rates of recurrence-free survival during 60 months of follow-up are significantly higher in the first group of patients who did not receive adjuvant treatment for stage I US, compared to the second follow-up group. The overall survival rates during the 60-month follow-up are higher in the I group of patients who did not receive adjuvant treatment for stage I US, compared to the II group of patients. **Conclusions.** The peak incidence fell on the age group of 40–59 years — 57.8%, patients with US I–II groups. The most common histological type for groups I–II is LMS. According to the degree of tumor differentiation (G), for group I (patients of stage I who did not receive adjuvant therapy), LMS G1 prevails, for group II (patients of stage I who received adjuvant therapy), LMS G2 prevails. Most of the patients for the I–II groups had an unencumbered oncology history. Most of the patients had a history of uterine leiomyoma. The 1st group of patients with LM in the anamnesis — 53.3%, the 2nd group of patients with LM in the anamnesis — 65.8%. Higher rates of recurrence-free and overall survival for patients with stage I US who did not receive adjuvant treatment — Group I.

Key words: uterine sarcoma; sarcoma; leiomyosarcoma; endometrial stromal sarcoma of the uterus; endometrial cancer.

Адреса для листування:

Давидюк Сніжана Сергіївна

76008, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

Івано-Франківський національний медичний університет

E-mail: snizhana516@gmail.com

Correspondence:

Snizhana Davydiuk

2, Halytska str., Ivano-Frankivsk, 76008

Ivano-Frankivsk National Medical University

E-mail: snizhana516@gmail.com

В.Е. Орел¹, А.Г. Дєдков¹, В.В. Остафійчук¹, Д.Л. Колесник², О.Й. Дасюкевич¹, О.Ю. Рихальський¹

Дослідження впливу вільного та ліпосомального доксорубіцину на морфофункціональні характеристики клітин остеосаркоми Saos-2 при індукційній помірній гіпертермії

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Одержано 30.05.2024

Прийнято до друку 4.06.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32660

Мета. Визначити особливості дії ліпосомального доксорубіцину (ЛДР) та вільного доксорубіцину (ВДР) при індукційній помірній гіпертермії (ІПГ) на морфофункціональні зміни клітин остеосаркоми людини лінії Saos-2 у дослідженнях *in vitro*. **Об'єкт і методи.** В експериментальних дослідженнях використані клітини лінії Saos-2 (ATCC HTB-85) з Клітинного банку ліній тканин людини і тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Для ініціювання ІПГ клітини піддавалися впливу електромагнітного опромінення з частотою 42 МГц і потужністю 15 Вт протягом 30 хв. Морфофункціональні зміни клітин остеосаркоми Saos-2 під впливом ЛДР або ВДР при ІПГ досліджували методом проточної цитометрії, під час якої аналізували кількісні зміни показників прямого (FSC-A) та бокового розсіювання світла (SSC-A) клітинами. Стратегія гейтування під час цитометричного дослідження полягала у виділенні популяції мінімально пошкоджених клітин, виключенні клітинного дебрису на дот-плоті (Dot Plot) FSC-A/SSC-A та виключенні з аналізу дуплетів за допомогою дот-плоту FSC-A/FSC-H. Для кожного зразка проаналізовано не менше 25 000 подій. Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми CytExpert for DxFlex. **Результати.** Вплив ВДР зумовлював збільшення розміру клітин на 30% ($p < 0,05$), а ЛДР — на 26% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Самостійний вплив ІПГ призводив до незначного, але статистично достовірного (на 1,5%, $p < 0,05$) збільшення розміру клітин порівняно з контрольною групою. У групах, де використовували комбіновану дію ІПГ з ВДР, спостерігалася збільшення розміру клітин Saos-2 на 6% ($p < 0,05$) порівняно з самостійною дією ВДР окремо і на 39% ($p < 0,05$) відносно самостійного впливу ІПГ. У відповідь на вплив ЛДР з ІПГ зафіксовано збільшення розміру клітин щодо самостійного впливу ІПГ на 24% ($p < 0,05$). У результатах аналізу змін гранулярності клітин зафіксовано, що вона зростала під впливом ВДР та ЛДР на 103% ($p < 0,05$) та 97% ($p < 0,05$) стосовно групи контролю відповідно. Самостійний вплив ІПГ підвищував гранулярність клітин остеосаркоми на 21,4% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Комплексний вплив препаратів з ІПГ спричиняв незначне, але статистично достовірне ($p < 0,05$) збільшення гранулярності клітин на 6% лише у випадку ВДР. Вплив ЛДР самостійно та поєднано з ІПГ спричиняв менше збільшення розмірів та гранулярності клітин Saos-2, ніж ВДР самостійно чи в комбінації з ІПГ на 3% ($p < 0,05$) та 7% ($p < 0,05$) відповідно. **Висновки.** Встановлено, що поєднана дія ІПГ та ВДР має більший вплив на збільшення розміру та гранулярності клітин Saos-2, ніж самостійний вплив ВДР. Окремий вплив ЛДР та ЛДР у комбінації з ІПГ призводив до меншого збільшення розмірів та гранулярності клітин Saos-2, ніж ВДР самостійно або поєднано з ІПГ, що, ймовірно, зумовлене реалізацією більш високої цитотоксичної дії ВДР. Самостійний вплив ІПГ також призводив до збільшення розмірів та підвищення гранулярності клітин Saos-2 порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: клітини остеосаркоми Saos-2; ліпосомальний доксорубіцин; вільний доксорубіцин; помірна гіпертермія; проточна цитометрія; морфофункціональні характеристики.

147

ВСТУП

Захворюваність на первинні злоякісні новоутворення кісток в Україні становить 1,2 випадку на 100 тис. населення. Незважаючи на те що це число майже не збільшувалося за останні 10 років, рівень смертності від саркоми кісток (СК) залишається високим. Серед хворих на остеогенну саркому і саркому Юїнга, які пройшли комбіноване лікування, межу в 5 років переживає 50–65%, а протягом 1-го року помирає 30% усіх хворих [1]. Основним методом лікування хворих на СК високого ступеня злоякісності є комбінація хіміотерапевтичного із застосуванням ВДР та хірургічного лікування [2, 3]. У 30% усіх випадків після проведеної інтенсивної хіміотерапії та хірургічної резекції можуть розвиватися віддалені метастази [4].

Для підвищення ефективності хіміотерапії злоякісних пухлин у якості сучасних лікарських форм хіміотерапевтичних агентів застосовують ЛДР, що міститься в пегільованих ліпосомальних наносферах. Завдяки цьому він довше циркулює в кровотоці та, як результат, більша кількість препарату досягає злоякісних клітин. У низці клінічних досліджень встановлено, що ЛДР проявляє нижчий ризик кардіотоксичності, що є поширеним побічним ефектом прийому ВДР [5]. Незважаючи на перспективи застосування ЛДР при лікуванні СК, усе ще існують проблеми щодо його клінічного

застосування, які можна звести до зниження його проникних здібностей у тканини пухлини у випадку великих пухлин та можливість викликати хіміорезистентність [6].

Останніми роками зафіксовано, що неоад'ювантна хіміотерапія в поєднанні з регіонарною гіпертермією при місцево-поширених первинних саркомах або таких у стані рецидиву підвищує виживаність хворих [7]. У якості одного з таких методичних підходів використовують ІПГ. Вважається, що цей підхід може посилити протипухлинні ефекти доксорубіцину завдяки вибіркового підвищенню поглинання препарату пухлиною та зменшення вираженості системних побічних ефектів, зокрема кардіотоксичності [8–10]. Найбільш поширеними обмеженнями гіпертермії є ініціація синтезу білків теплового шоку, що може сприяти інвазивності пухлин, метастазуванню, блокуванню апоптозу або появі хіміорезистентності та загальній непереносимості підвищених температур деякими пацієнтами [11, 12].

Клітини остеосаркоми Saos-2 зазвичай використовуються як модель дослідження злоякісних новоутворень кісток *in vitro* для біологічної оцінки їхніх змін під впливом ВДР та ЛДР [13]. Однак на сьогодні все ще обмежені наукові докази щодо прямого впливу ІПГ самостійно чи поєднано з ЛДР або ВДР на морфофункціональні показники клітин лінії Saos-2.

МЕТА

Визначити особливості дії ЛДР або ВДР при ІПГ на морфофункціональні зміни клітин остеосаркоми людини лінії Saos-2 у дослідженнях *in vitro*.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Векспериментальних дослідженнях використані клітини лінії Saos-2 (ATCC HTB-85) із Клітинного банку ліній з тканин людини і тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Клітини культивували в поживному середовищі DMEM/F12 (Sigma-Aldrich, Німеччина) з 10% фетальної сироватки теляти (ФСТ) (Sigma-Aldrich, Німеччина) і Antibiotic-Antimycotic (Sigma-Aldrich, США). Клітини культивували в пластиковому посуді для культури клітин (TPP, Швейцарія) у зволоженій атмосфері при 5% CO₂ і 37 °С. Зміну середовища і пересів клітин проводили за стандартною методикою. Клітини пересівали після досягнення ними 90% моношару за допомогою розчину трипсин-EDTA (Sigma-Aldrich, Німеччина).

У дослідженні використовували ВДР «Ебева Фарма» (Австрія) та ЛДР (Dr. Reddy's Natco Pharma Ltd, Індія). У раніше опублікованих результатах нашого дослідження встановлено, що IC₅₀ для ВДР дорівнювала 0,06 мкг/мл, а для ЛДР — 1,8 мкг/мл [14].

Для ініціювання ІПГ клітини піддавалися впливу електромагнітного опромінення з частотою 42 МГц і потужністю 15 Вт протягом 30 хв. Максимальне значення індукції магнітного поля (В) становило 500 мТл, а максимальне значення напруженості електричного поля (Е) — 564 В/м. Температура не перевищувала 41,85 °С по краях чашки Петрі з клітинами Saos-2, а в її центрі вона становила 41,23 °С.

Клітини Saos-2 висаджували в чашки Петрі d=35 мм у концентрації 1,5 · 10⁵ клітин/чашку в середовищі DMEM/F12 з додаванням 10% фетальної сироватки та Antibiotic-Antimycotic. Клітини культивували 24 год за стандартних умов (5% CO₂, 100% вологість, 37 °С), після чого у відповідні чашки згідно зі схемою експерименту додавали ВДР (0,06 мкг/мл) або ЛДР (1,8 мкг/мл) та одразу після внесення препарату клітини відповідної групи піддавали дії електромагнітного опромінення. У якості контролю використовували клітини, до яких не додавали доксорубіцин і не проводили опромінення. Далі клітини інкубували ще 48 год за стандартних умов. Через 2 доби поживне середовище відбирали, клітини знімали із субстрату розчином трипсин-EDTA. Клітини центрифугували при 400 g протягом 10 хв. Відбрали надосад та промивали клітини 2 рази у 5 мл фосфатно-сольового буфера (Sigma-Aldrich, Німеччина) і знову центрифугували. Після промивання надосад декантували, а клітини ресуспендували в 500 мкл фосфатно-сольового буфера та аналізували за допомогою проточного цитофлуориметра DxFlex (Beckman Coulter). У межах проточної цитофлуориметрії досліджували кількісні зміни показника прямого розсіювання світла клітинами (FSC-A) та показника бокового розсіювання світла клітинами (SSC-A). Показник FSC-A характеризує розмір клітин, а показник SSC-A — комплексність структури клітин та їх гранулярність. Показник посилення (gain) для каналу FSC-A становив 20, а для каналу SSC-A — 50. Для кожної групи клітин дослідження проводили в 3 повторах. Стратегія гейтування під час цитометричного дослідження полягала у виділенні популяції мінімально пошкоджених клітин, виключенні клітинного дебрису на дотплоті FSC-A/SSC-A та видаленні з аналізу дуплетів за допомогою дот-плоту FSC-A/FSC-H. Для кожного зразка проаналізовано не менше 25 000 подій. Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми CytExpert for DxFlex.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 1 наведено стратегію гейтування, яка використовувалася при дослідженні морфофункціональних показників клітин Saos-2 в експерименті. Представлено гейтування цільової популяції клітин (гейт P1), проведення дискримінації дуплетів (гейт P2), а також гістограми розподілу клітин за розміром та гранулярністю.

Комплексний вплив ВДР або ЛДР і ІПГ зумовлював суттєві зміни морфофункціональних характеристик клітин Saos-2. Для наочності на рис. 2 наведено накладений дот-плот

FSC-A/SSC-A контрольних клітин (сині крапки) та клітин після дії ВДР (червоні крапки).

Гістограми розподілу FSC-A та SSC-A для всіх експериментальних груп наведено на рис. 3. З отриманих даних можна зробити висновок, що дія різних форм доксорубіцину на клітини Saos-2 призводить до суттєвого збільшення їх розміру та гранулярності, що, зі свого боку, зумовлено цитотоксичною дією відповідного хіміотерапевтичного агента.

Результати статистичного аналізу комплексного впливу ВДР або ЛДР з ІПГ на морфофункціональні характеристики клітин остеосаркоми представлені на рис. 4. За допомогою аналізу змін розмірів клітин зафіксовано, що дія ВДР призводила до збільшення розміру клітин на 30% ($p < 0,05$), а ЛДР — на 26% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Самостійний вплив ІПГ зумовлював незначне, але статистично достовірне (на 1,5%, $p < 0,05$) збільшення розміру клітин порівняно з контрольною групою. У групах, де застосовували комбіновану дію ІПГ з ВДР, спостерігалася збільшення розміру клітин Saos-2 на 8% ($p < 0,05$) порівняно із самостійною дією ВДР і на 39% ($p < 0,05$) відносно самостійного ефекту ІПГ. У відповідь на дію ЛДР поєднано з ІПГ зафіксовано збільшення розміру клітин стосовно самостійної дії ІПГ на 24% ($p < 0,05$).

У результатах аналізу змін гранулярності клітин встановлено, що вона зростала під впливом ВДР та ЛДР на 103% ($p < 0,05$) та 97% ($p < 0,05$) щодо групи контролю відповідно. Самостійний ефект ІПГ підвищував гранулярність клітин остеосаркоми на 21,4% ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Комплексна дія препаратів з ІПГ чинила незначне (на 6%), але статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення гранулярності клітин лише у випадку ВДР.

Дія ЛДР самостійно та поєднано з ІПГ чинила менш виражене збільшення розмірів і підвищення гранулярності клітин Saos-2, ніж ВДР самостійно або в комбінації з ІПГ (на 3% та 7% відповідно ($p < 0,05$)).

У дослідженні виявлено, що обидві лікарські форми доксорубіцину та ІПГ впливали на морфофункціональні показники клітин остеосаркоми людини лінії Saos-2, змінюючи їхній розмір та гранулярність. Збільшення розмірів клітин Saos-2 під дією ВДР і ЛДР може бути зумовлене порушеннями проникності плазматичної мембрани клітин остеосаркоми або дією препаратів на просування клітин за фазами клітинного циклу [15]. Зростання гранулярності клітин Saos-2 можна розглядати як наслідок токсичної дії доксорубіцину або результат активації захисної аутофагії в злоякісних клітинах, що проявляється в значному збільшенні кількості внутрішньоклітинних аутофагосом та аутофаголізосом [16].

Розміри та гранулярність клітин Saos-2 у групах, де досліджувалася самостійна дія ВДР, були більшими, ніж у групах, де вивчалася дія ЛДР. Цей ефект, на нашу думку, міг бути зумовлений реалізацією більш високої цитотоксичної дії ВДР. Різницю в результатах, отриманих для різних форм препарату при поєднанні з ІПГ, можна пояснити тим, що основним протипухлинним агентом у всіх експериментах був доксорубіцин, який сприяє перевантаженню мітохондріального заліза шляхом окиснювально-відновного циклу між іонами Fe²⁺ і Fe³⁺. Окиснювально-відновні реакції за участю заліза індукують продукцію токсичних вільних радикалів за допомогою реакцій Фентона і Габера — Вейса [17]. Іони заліза мають магнітні властивості та можуть взаємодіяти з електромагнітним випромінюванням [18]. Поглинаючи енергію електромагнітного поля при проведенні ІПГ, іони заліза ініціюють як теплові, так і нетеплові ефекти. Теплові ефекти можуть індукувати коливання типу броунівського руху під дією зовнішнього змінного електромагнітного поля і в такий спосіб призводити до апоптозу шляхом підвищення температури пухлинних клітин до ~42 °С. Нетеплові магнітохімічні ефекти електромагнітних полів пов'язані з триплетно-синглетними спіновими переходами у вільнорадикальних парах. Залізо, наявне в злоякісних клітинах, спричиняє ініціацію процесів апоптозу та некрозу, діючи як джерело активних форм кисню в мітохондріях [19]. Особливості в ефектах комбінованого впливу різних форм доксорубіцину в комбінації з ІПГ на мор-

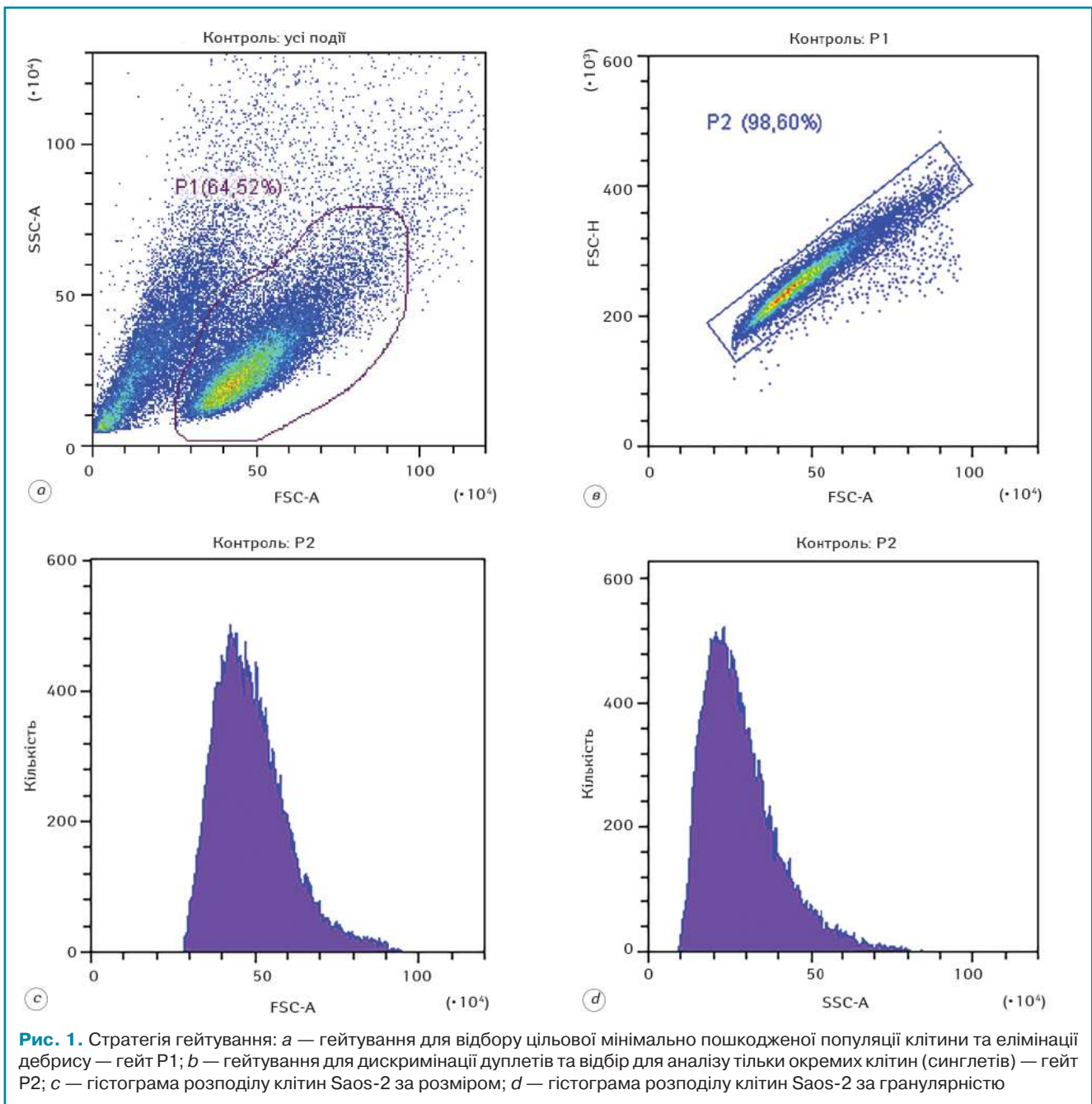


Рис. 1. Стратегія гейтування: а — гейтування для відбору цільової мінімально пошкодженої популяції клітини та елімінації дебрису — гейт P1; б — гейтування для дискримінації дуплетів та відбір для аналізу тільки окремих клітин (синглетів) — гейт P2; в — гістограма розподілу клітин Saos-2 за розміром; д — гістограма розподілу клітин Saos-2 за гранулярністю

фотоніальні характеристики можуть бути зумовлені тим, що ЛДР містить ліпиди з ланцюгами жирних кислот, які схильні до окиснення активними формами кисню [20], та можуть спричиняти виникнення зареєстрованих ефектів.

Методика проточної цитометрії, використана в цьому дослідженні, є ефективним засобом для аналізу навіть незначних кількісних змін у морфофункціональних характеристиках пухлинних клітин після хіміотерапевтичного лікування, хоча і надає обмежену інформацію щодо внутрішньоклітинних структур. Важливо зазначити, що морфологічні зміни є лише одним з аспектів оцінки відповіді на хіміотерапію. Більш широка інтерпретація цих змін потребує всебічного аналізу та врахування не тільки морфологічних змін, але й молекулярних та генетичних реакцій клітин на хіміотерапію [21], що є метою наступного етапу дослідження.

ВИСНОВКИ

У дослідженні виявлено, що вільна та ліпосомальна форми доксорубіцину й ІПГ впливали на морфофункціональні показники клітин остеосаркоми людини лінії Saos-2, змінюючи їх розмір та гранулярність. Самостійний вплив ІПГ ініціював

збільшення на 1,5% ($p < 0,05$) розмірів та підвищення гранулярності клітин Saos-2 на 21,4% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Під впливом ВДР та ЛДР гранулярність клітин Saos-2 зростала на 103% ($p < 0,05$) та 97% ($p < 0,05$) відносно групи контролю відповідно. При комбінованій дії ІПГ та ВДР встановлено збільшення на 8% ($p < 0,05$) розмірів та на 6% ($p < 0,05$) гранулярності клітин Saos-2 порівняно із самостійним впливом ВДР. Самостійний вплив ЛДР, а також у комбінації з ІПГ, ініціював менш виражене збільшення розмірів та гранулярності клітин Saos-2, ніж ВДР. Збільшення розмірів клітин Saos-2 під дією препаратів ВДР і ЛДР може бути зумовлене порушеннями проникності плазматичної мембрани клітин остеосаркоми або впливом препаратів на просування клітин за фазами клітинного циклу. Зростання гранулярності клітин Saos-2 можливо розглядати як наслідок токсичної дії доксорубіцину або результат активації в злоякісних клітинах захисної аутофагії, що проявляється в значному збільшенні кількості внутрішньоклітинних аутофагосом та аутофаголізосом.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

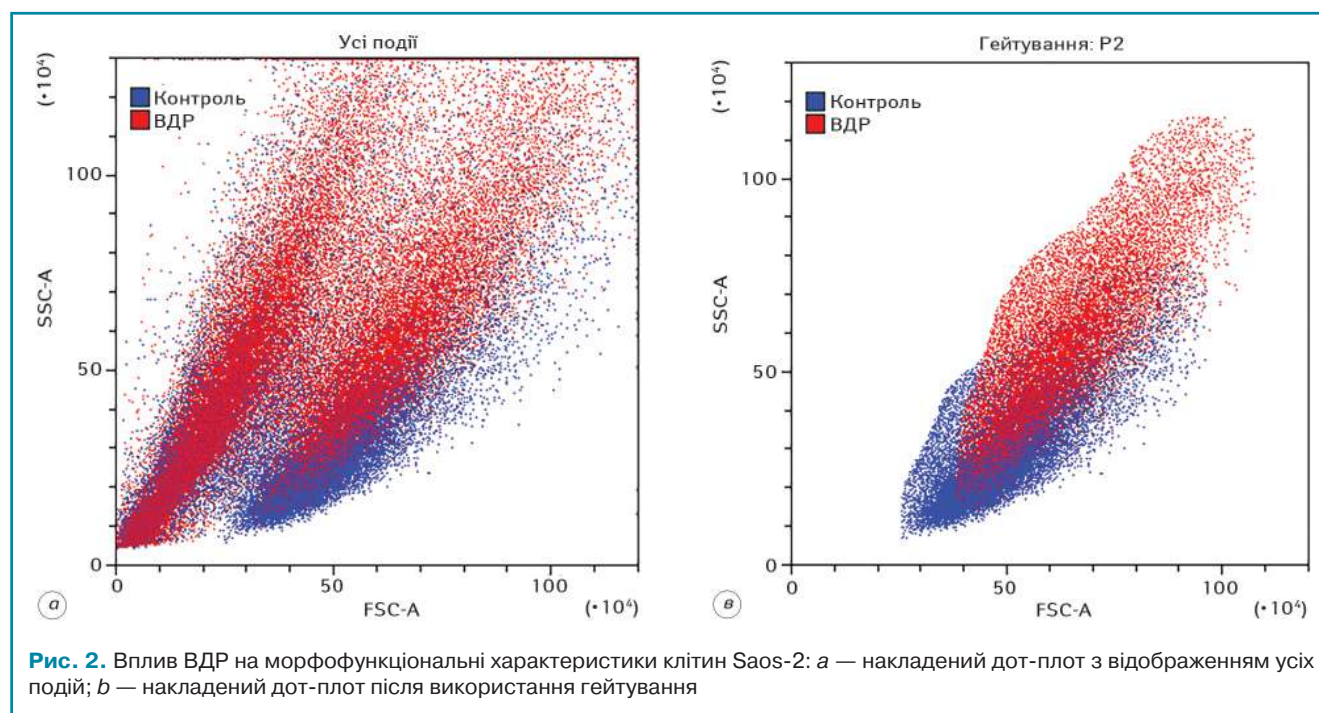


Рис. 2. Вплив ВДР на морфофункціональні характеристики клітин Saos-2: а — накладений дот-плот з відображенням усіх подій; б — накладений дот-плот після використання гейтування

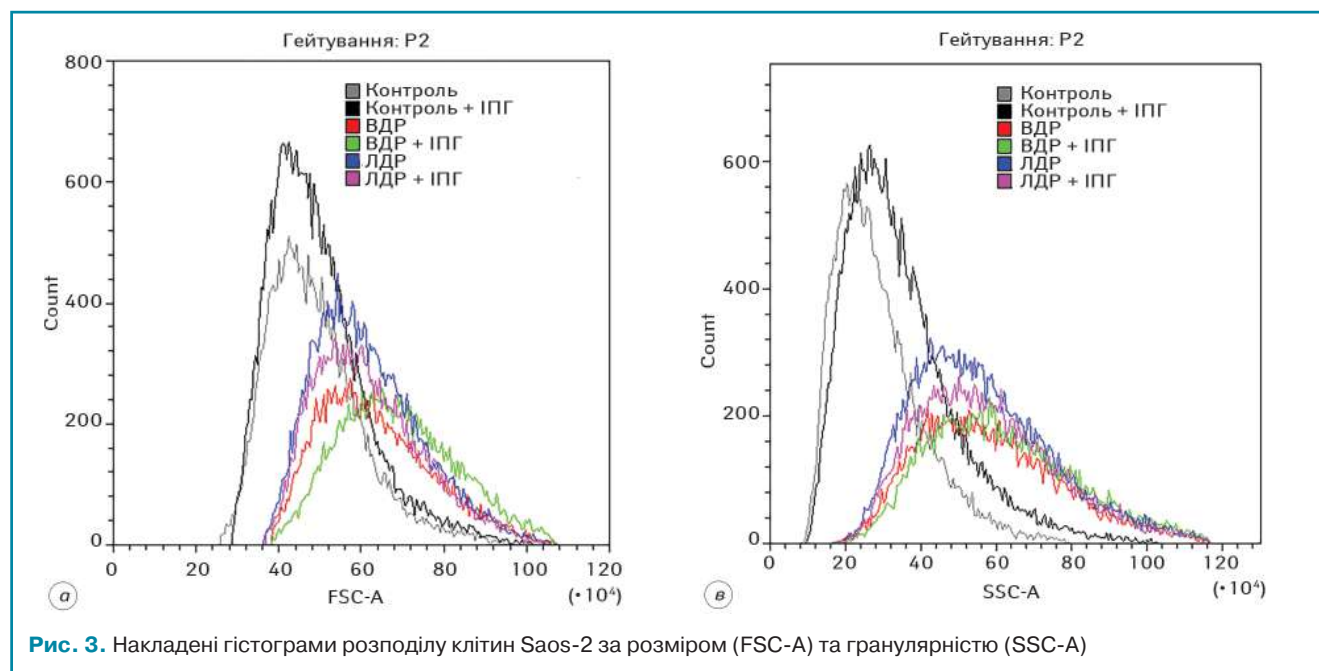


Рис. 3. Накладені гістограми розподілу клітин Saos-2 за розміром (FSC-A) та гранулярністю (SSC-A)

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2023). Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. (Vol. 24). Кропивницький: Поліум.
2. Smrke, A., Anderson, P. M., Gulia, A., Gennatas, S., Huang, P. H., & Jones, R. L. (2021). Future Directions in the Treatment of Osteosarcoma. *Cells*, 10(1), 172. doi: 10.3390/cells10010172.
3. Wagner, M. J., Livingston, J. A., Patel, S. R., & Benjamin, R. S. (2016). Chemotherapy for Bone Sarcoma in Adults. *Journal of Oncology Practice*, 12(3), 208–216. doi: 10.1200/jop.2015.
4. Meyers, P. A., Heller, G., Healey, J., Huvos, A., Lane, J., Marcove, R., ... Rosen, G. (1992). Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Journal of Clinical Oncology*, 10(1), 5–15. doi: 10.1200/jco.1992.10.1.5.
5. Trucco, M. M., Meyer, C. F., Thornton, K. A., Shah, P., Chen, A. R., Wilky, B. A., ... Loeb, D. M. (2018). A phase II study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcomas. *Clinical Sarcoma Research*, 8(1). doi: 10.1186/s13569-018-0107-9.
6. Giordano, F., Lenna, S., Rampado, R., Brozovich, A., Hirase, T., Tognon, M. G., ... Taraballi, F. (2021). Nanodelivery Systems Face Challenges and Limitations in Bone Diseases Management. *Advanced Therapeutics*, 4(12), 2100152. doi: 10.1002/adtp.202100152.
7. Veltsista, P. D., Oberacker, E., Ademaj, A., Corradini, S., Eckert, F., Flörcken, A., ... Ghadjar, P. (2023). Hyperthermia in the treatment of high-risk soft tissue sarcomas: a systematic review. *International Journal of Hyperthermia*, 40(1), 2236337. doi: 10.1080/02656736.2023.2236337.
8. Tsang, Y.-W., Chi, K.-H., Huang, C.-C., Chi, M.-S., Chiang, H.-C., Yang, K.-L., ... Wang, Y.-S. (2019). Modulated electro-hyperthermia-enhanced liposomal drug uptake by cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1269–1279. doi: 10.2147/ijn.s188791.
9. Nitica, S., Fizesan, I., Dudric, R., Loghin, F., Lucaci, C. M., & Iacovita, C. (2022). Doxorubicin Loaded Thermosensitive Magneto-Liposomes Obtained by a Gel Hydration Technique: Characterization and In Vitro Magneto-Chemotherapeutic Effect Assessment. *Pharmaceutics*, 14(11), 2501. doi: 10.3390/pharmaceutics14112501.
10. Dvorak, J., Zoul, Z., Melichar, B., Petera, J., Vesely, P., Vosmik, M., & Dolezel, M. (2004). Liposomal Doxorubicin Combined with Regional Hyperthermia: Reducing Systemic Toxicity and Improving Locoregional Efficacy in the Treatment of Solid Tumors. *Journal of Chemotherapy*, 16(5), 34–36. doi: 10.1080/1120009x.2004.11782380.
11. Al-Jamal, W. T., & Kostarelos, K. (2022). Mild hyperthermia accelerates doxorubicin clearance from tumour-extravasated temperature-sensitive liposomes. *Nanotheranostics*, 6(3), 230–242. doi: 10.7150/ntno.61280.
12. Yang, K.-L., Huang, C.-C., Chi, M.-S., Chiang, H.-C., Wang, Y.-S., Hsia, C.-C., ... Chi, K.-H. (2016). In vitro comparison of conventional hyperthermia and modulated electro-hyperthermia. *Oncotarget*, 7(51), 84082–84092. doi: 10.18632/oncotarget.11444.
13. Haghiralsadat, F., Amoabediny, G., Sheikha, M., Forouzanfar, T., Mohammadnejad, A. J., Helder, M. N., & Zandieh-doulabi, B. (2017). A novel approach on drug delivery: investigation of a new nano-formulation of liposomal doxorubicin and biological evaluation of entrapped doxorubicin on various osteosarcoma cell lines. *Cell Journa*, 19(1), 55–65. doi: 10.22074/cellj.2017.4502.
14. Orel, V. E., Diedkov, A. G., Ostafichuk, V. V., Lykhova, O. O., Kolesnyk, D. L., Orel, V. B., ... Prosvietova, A. B. (2024). Combination Treatment with Liposomal Doxorubicin

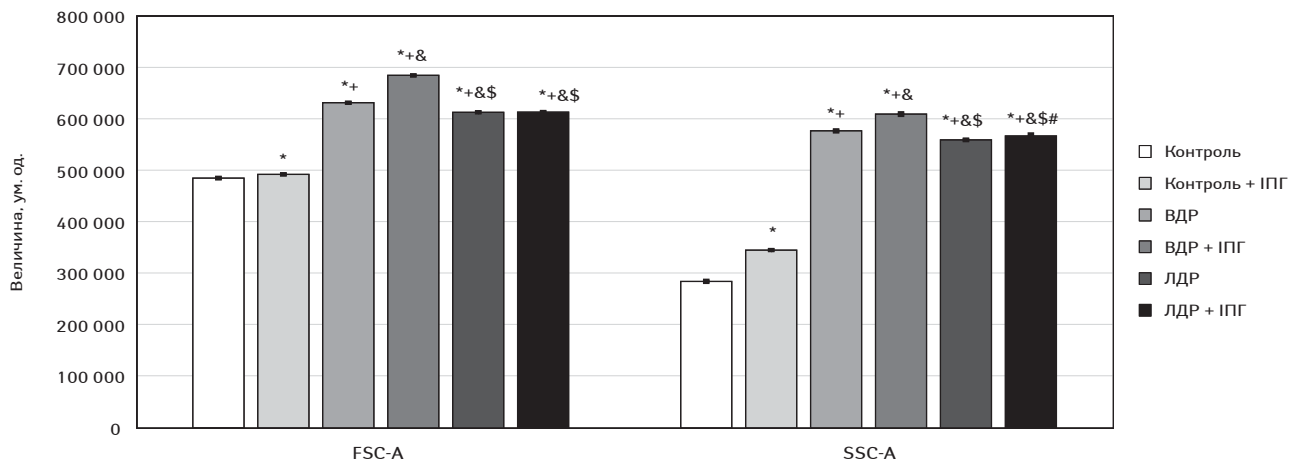


Рис. 4. Результати статистичного аналізу комплексного впливу ВДР або ЛДР та ІПГ на розподіл клітин остеосаркоми Saos-2 за розміром (FSC-A) та гранулярністю (SSC-A)

Примітки: *показник статистично достовірно відрізняється від групи контролю, $p < 0,05$; +показник статистично достовірно відрізняється від групи контролю + ІПГ, $p < 0,05$; &показник статистично достовірно відрізняється від ВДР, $p < 0,05$; \$показник статистично достовірно відрізняється від групи ВДР + ІПГ, $p < 0,05$; #показник статистично достовірно відрізняється від ЛДР, $p < 0,05$.

and Inductive Moderate Hyperthermia for Sarcoma Saos-2 Cells. *Pharmaceuticals*, 17(1), 133. doi: 10.3390/ph17010133.

15. Christowitz, C., Davis, T., Isaacs, A., van Niekerk, G., Hattingh, S., & Engelbrecht, A.-M. (2019). Mechanisms of doxorubicin-induced drug resistance and drug resistant tumour growth in a murine breast tumour model. *BMC Cancer*, 19(1), 757. doi: 10.1186/s12885-019-5939-z.

16. McGuirk, S., Audet-Delage, Y., Annis, M. G., Xue, Y., Vernier, M., Zhao, K., ... St-Pierre, J. (2021). Resistance to different anthracycline chemotherapeutics elicits distinct and actionable primary metabolic dependencies in breast cancer. *eLife*, 10, e65150. doi: 10.7554/eLife.65150.

17. Ichikawa, Y., Ghanefar, M., Bayeva, M., Wu, R., Khechaduri, A., Prasad, S. V. N., ... Ardehali, H. (2014). Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *Journal of Clinical Investigation*, 124(2), 617–630. doi: 10.1172/JCI72931.

18. Zhen, C., Zhang, G., Wang, S., Wang, J., & Shang, P. (2024). Electromagnetic fields regulate iron metabolism in living organisms: A review of effects and mechanism. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 188, 43–54. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2024.03.001.

19. Santini, S. J., Cordone, V., Falone, S., Mijit, M., Tatone, C., Amicarelli, F., & Di Emidio, G. (2018). Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 5076271. doi: 10.1155/2018/5076271.

20. Rideau, E., Dimova, R., Schwill, P., Wurm, F. R., & Landfester, K. (2018). Liposomes and polymersomes: a comparative review towards cell mimicking. *Chemical Society Reviews*, 47(23), 8572–8610. doi: 10.1039/c8cs00162f.

21. Catitti, G., De Fabritiis, S., Brocco, D., Simeone, P., De Bellis, D., Vespa, S., ... Lanuti, P. (2022). Flow Cytometry Detection of Anthracycline-Treated Breast Cancer Cells: An Optimized Protocol. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(1), 164–174. doi: 10.3390/cimb45010013.

The effect of free and liposomal doxorubicin on the morphofunctional characteristics of Saos-2 osteosarcoma cells under the influence of induction moderate hyperthermia

V.E. Orel¹, A.G. Diedkov¹, V.V. Ostafichuk¹, D.L. Kolesnyk²,
O.J. Dasyukevich¹, O.Yu. Rykhalskyi¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. This work aims to investigate the influence of free doxorubicin (FDR) and liposomal doxorubicin (LDR) in combination with induction moderate hyperthermia (IMH) on the functional and morphological changes in Saos-2 cells *in vitro*. **Object and methods.** Human osteosarcoma Saos-2 (ATCC HTB-85) cells obtained from the bank of human and animal tissues of the R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine were used in this study. Saos-2 cells were exposed to IMH at 42 MHz frequency of electromagnetic irradiation and 15 W power for 30 minutes. Morphofunctional changes in Saos-2 cells in response to FDR and LDR combined with IMH were examined by the flow cytometry method based

on quantitative changes in indicators of the forward light scattering by cells (FSC-A) and side light scattering (SSC-A). The gating strategy for the cytometric studies was to isolate a population of minimally damaged cells and to filter out cellular debris on FSC-A/SSC-A dot plots and to exclude doublets from FSC-A/FSC-H dot plot analysis. Cytometry data analysis was performed using the CytExpert for DxFlex software. **Results.** FDR caused a 30% increase in the size of Saos-2 cells whereas LDR increased the cell size by 26% as compared with the control group. IMH alone initiated a minor but statistically significant increase of the cell size (1.5%, $p < 0.05$) in comparison with the control. The combination of FDR and IMH resulted in 8% greater size of Saos-2 cells than FDR alone and 39% greater size than IMH alone ($p < 0.05$). The combination of LDR and IMH induced a 24% increase in cell size compared to IMH alone ($p < 0.05$). Granularity analysis revealed a 103% ($p < 0.05$) and 97% ($p < 0.05$) increase in response to FDR and LDR as compared with the control group, respectively. IMH alone increased cell granularity by 21.4% ($p < 0.05$) in comparison with the control. The combined action of IMH with FDR or LDR initiated minor increase of Saos-2 cell granularity. **Conclusion.** It was found that the combined action of IMH and FDR had a more pronounced effect on increasing the size and granularity of Saos-2 cells than the effect of FDR. LDR alone and in combination with IMH initiated a less pronounced increase in the size and granularity of Saos-2 cells than FDR alone or in combination with IMH, which is probably due to greater cytotoxic effect of FDR. IMH also contributes to an increase in the size and granularity of Saos-2 cells when compared to the control group.

Key words: Saos-2 osteosarcoma cells; liposomal doxorubicin; free doxorubicin; moderate hyperthermia; flow cytometry; morphofunctional characteristics.

Адреса для листування:

Орел Валерій Еммануїлович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: valerii.orel@uncu.org.ua

Correspondence:

Valeriy Orel

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: valerii.orel@uncu.org.ua

Б.М. Шкурупій

Роль пухлинного мікрооточення в прогнозуванні виживаності пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки I–III стадій

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Одержано 30.04.2024

Прийнято до друку 31.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32616

Вступ. Колоректальний рак (КРР) є однією з основних причин захворюваності та смертності від онкопатології у світі. **Метою** цієї роботи є вивчення прогностичної цінності мікрооточення пухлини у хворих на КРР I–III стадій. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження за участю 183 пацієнтів з колоректальною аденокарциномою I–III стадій. Середній період спостереження становив 3,6 року для показника загальної виживаності (ЗВ). **Результати.** За допомогою кривих Каплана — Меєра встановлено, що різниця в ЗВ між групами з низьким відсотком пухлинно-стромального співвідношення (ПСС) і високим відсотком ПСС була достовірною ($p=0,006$); різниця в ЗВ між групами А, В і С (з пухлино-інфільтруючими лімфоцитами (ПІЛ)) є статистично достовірною ($p=0,017$). На основі багатовимірної моделі пропорційної регресії Кокса ПСС можна вважати незалежним прогностичним фактором, який впливає на ЗВ ($p=0,012$). **Висновки.** Колоректальні аденокарциноми з високим ПСС мають нижчий показник ЗВ порівняно з пухлинами з низьким ПСС. ПІЛ мають великий потенціал як прогностичний інструмент і потребують більш глибокого вивчення.

Ключові слова: колоректальний рак; аденокарцинома; пухлинне мікрооточення; загальна виживаність; пухлино-інфільтруючі лімфоцити; пухлино-стромальне співвідношення.

ВСТУП

КРР залишається незмінно актуальною проблемою, адже захворюваність стабільно зростає незалежно від статі. КРР є другою основною причиною смертності, пов'язаною з раком [1]. Також важливо відмітити значний економічний вплив КРР через витрати у сфері охорони здоров'я, пов'язані з тривалою втратою працездатності та передчасною смертністю [2]. Не менш важливим є розв'язання питання щодо стратегії лікування, зокрема призначення ад'ювантної хіміотерапії (АХ). Стратегія її призначення для локалізованих форм КРР залишається дискусійною. Найбільш чітко встановлені рекомендації щодо призначення АХ для КРР з поширенням у лімфатичні вузли, проте з огляду на підвищені рівні побічних ефектів АХ слід також коригувати кількість та тривалість курсів [3]. З цієї причини пошук додаткових діагностичних інструментів для визначення пацієнтів з вищими рівнями ризику необхідний для покращення діагностики та вибору стратегії лікування.

Сьогодні численні дослідники сконцентровані на вивченні пухлинного мікрооточення (ПМО) та його ролі в пухлинній прогресії [4]. Однією з найбільш багатообіцяючих характеристик ПМО в якості прогностичного інструменту є ПСС. У дослідженнях виявлений великий потенціал ПСС як прогностичного інструменту не лише для КРР, але й для інших нозологій, таких як новоутворення молочної, підшлункової залоз та легень [5–8]. Окрім того, у дослідженнях зафіксовано, що високий показник ПСС був асоційований з наявністю метастазів у лімфатичні вузли, а також ПСС додатково є провідником резистентності до АХ після хірургічного видалення пухлини [9]. Завдяки можливості оцінювання ПСС під час рутинного діагностичного дослідження зразків пухлин без додаткових витрат часу та ресурсів ПСС можна розглядати як додатковий інструмент в ухваленні рішення щодо стратегії лікування пацієнта [10].

Окремої уваги заслуговують ПІЛ, які є ключем до розуміння імунної взаємодії «хазяїн — пухлина». Прослідковується чіткий взаємозв'язок між імунною відповіддю хазяїна та процесами розвитку і росту новоутворення [11]. Аналогічно до ПСС ПІЛ можна оцінювати під час рутинного гістологічного

дослідження, він зарекомендував себе як цінну характеристику оцінки прогнозу виживаності хворих з раком гортані та молочної залози, пацієнти з великою кількістю ПІЛ мають кращі показники ЗВ порівняно з особами, що мають малу кількість ПІЛ [12, 13].

МЕТА

Визначити вплив ПСС та ПІЛ на ЗВ пацієнтів із КРР I–III стадій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для цього ретроспективного дослідження використано 183 парафінових блоки зразків пухлин від пацієнтів з діагнозом аденокарциноми товстої кишки. У дослідження залучені пацієнти з аденокарциномою товстої кишки I–III стадій. З дослідження виключено хворих з віддаленими метастазами.

Дослідження схвалено біоетичною комісією (експертний висновок від 18.01.2019 р. № 118).

З медичних записів зібрано наступні дані: вік пацієнта, патологічна стадія за класифікацією TNM та дата останнього спостереження чи смерті хворого. Оцінювання морфологічних характеристик проводилося на гістологічних скельцях, забарвлених Н&Е: визначали гістологічний тип пухлини, ступінь диференціювання (G), брунькування пухлини, ПСС, ПІЛ та наявність некрозу (табл. 1).

Гістологічний тип та ступінь диференціювання пухлин визначено згідно з Класифікацією пухлин травного тракту (5-те видання) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2019 р. [14]. ПСС оцінювали згідно з рекомендаціями, запропонованими Г.В. Пель та співавт. [10]. ПСС оцінювали при 10-кратному збільшенні в зонах з найбільшою кількістю строми як відсоткове співвідношення кількості строми до кількості пухлинних клітин, яке підвищується на 10%. Ділянка для оцінки ПСС повинна бути вільною від кровоцивів і некрозу, а клітини пухлини мають бути видимі з усіх 4 сторін поля зору. Пухлини з $\geq 50\%$ строми вважаються такими з високим показником ПСС; $< 50\%$ строми — з низьким показником ПСС відповідно (рис. 1–2).

ПІЛ підраховували на звичайних гістологічних скельцях Н&Е відповідно до методології, запропонованої Міжнарод-

Таблиця 1. Загальна характеристика випадків КРР

Параметр	Кількість N=183 пацієнтів		%
Вік			
≤40	2		1,1
>40, <60	41		22,4
≥60	140		76,5
Стадія			
I	11		6,0
II	107		58,5
III	65		35,5
Гістологічний тип			
Аденокарцинома	153		85,8
Муциозна аденокарцинома	10		5,5
Слизопродукувальна аденокарцинома	13		7,1
Перснеподібно-клітинна карцинома	3		1,6
pT (Пухлина)			
pT2	14		7,6
pT3	135		73,8
pT4	34		18,6
pN (Лімфатичні вузли)			
pN0	118		64,5
pN1	50		27,3
pN2	15		8,2
Ступінь диференціювання			
G1	12		6,6
G2	162		88,5
G3	9		4,9
Наявність некрозу			
Так	49		26,8
Ні	134		73,2
ПСС			
Низький відсоток строми (<50%)	119		65,0
Високий відсоток строми (≥50%)	64		35,0
ПІЛ			
Група А (0–9%)			
Група В (10–39%)	56		30,6
Група С (40–100%)	90		49,2
	37		20,2
Пухлинне брунькування			
Мала кількість брунькування	162		88,5
Помірне брунькування	13		7,1
Значна кількість брунькування	8		4,4
Вживаність			
Живий	150		82,0
Помер	33		18,0

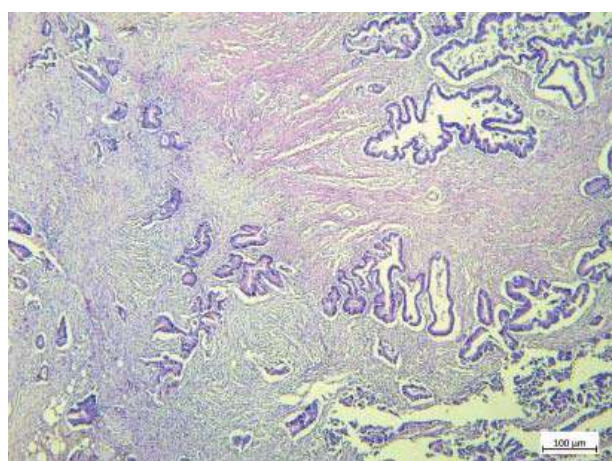


Рис. 1. Аденокарцинома товстої кишки з підвищеним показником ПСС (≥50%)

ною робочою групою з оцінки ПІЛ при раку молочної залози. ПІЛ відображена у відсотковому співвідношенні площі пухлинної строми до площі, зайнятої лімфоцитами. Відповідно до відсоткового співвідношення виокремлено наступні групи: група А — ПІЛ 0–9%, група В — ПІЛ 10–39%, група С — ПІЛ >40% (рис. 3–5) [15].

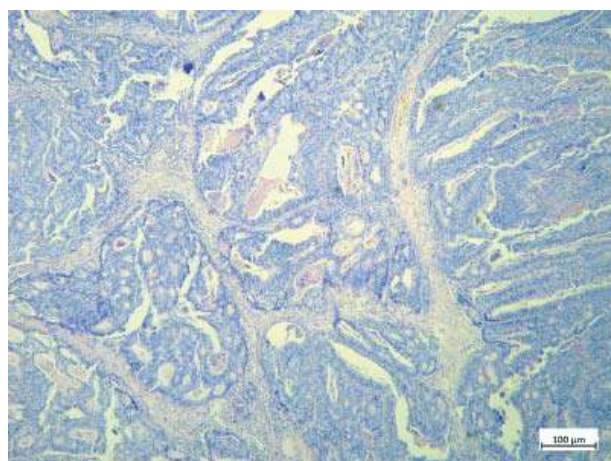


Рис. 2. Аденокарцинома товстої кишки з низьким показником ПСС (<50%)

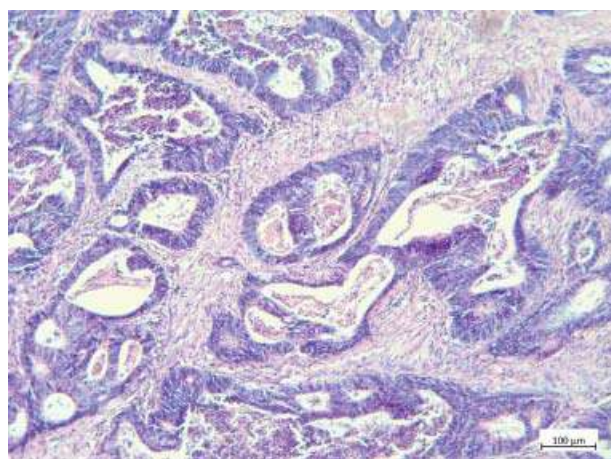


Рис. 3. Аденокарцинома товстої кишки, група А — мала кількість ПІЛ (0–9%)

Усі зразки оцінювали два незалежних патологи для визначення рівня погодженості в оцінці ПСС та ПІЛ. Обидва патологи не мали доступу до клінічних даних пацієнтів та отримали однакові рекомендації, наведені вище.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакета EZR 1.35 (версія статистичного програмного забезпечення R 3.4.3. R Foundation for Statistical Computing. Відень, Австрія) [16]. Для аналізу даних про виживаність використовувався метод Каплана — Меєра з логарифмічним ранговим тестом. Показники ЗВ оцінювали за однофакторною та багатфакторною моделями пропорційної регресії ризику Кокса. Для визначення узгодженості між патологами використовувався коефіцієнт Каппа Коена (k). k < 0,20 вважався низьким рівнем згоди; k = 0,21–0,41 — справедливий; k = 0,41–0,61 — помірний; k = 0,61–0,81 — високий; k > 0,81 — відповідно, майже ідеальний. p-значення < 0,05 вважалися значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

Досліджено 183 зразки аденокарциноми товстої кишки. Середня тривалість ЗВ становила 3,6 року (діапазон 0,08–7,3 року).

1-річна ЗВ у пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки становить $92,9\% \pm 1,8\%$; 2-річна ЗВ — $89,1\% \pm 2,3\%$; 3-річна ЗВ становить $85,3\% \pm 2,6\%$. У групі з низьким показником ПСС 1-річна ЗВ становила $95,0 \pm 2,0\%$; 2-річна ЗВ — $91,6 \pm 2,5\%$; 3-річна ЗВ — $89,6 \pm 2,8\%$. У групі з високим ПСС 1-річна ЗВ становила $87,5 \pm 4,1\%$; 2-річна ЗВ — $84,4 \pm 4,5\%$; 3-річна ЗВ — $77,6 \pm 5,2\%$. За допомогою кривих Каплана —

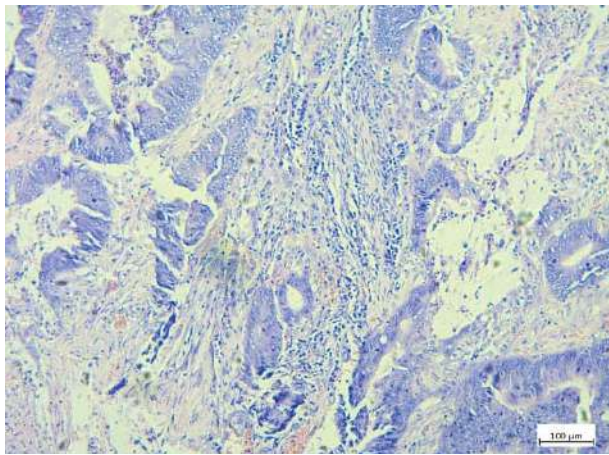


Рис. 4. Аденокарцинома товстої кишки, група В — помірна кількість ПІЛ (10–39%)

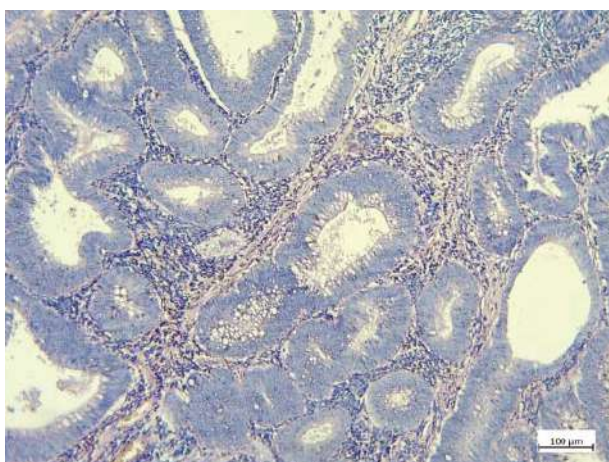


Рис. 5. Аденокарцинома товстої кишки, група С — велика кількість ПІЛ (>40%)

Меєра встановлено, що різниця в ЗВ між групами з низьким показником ПСС та високим була статистично достовірною ($p=0,006$) (рис. 6).

Відповідно, для ПІЛ у групі А (ПІЛ 0–9%) 1-річна ЗВ становила $89,3 \pm 4,1\%$; 2-річна ЗВ — $83,9 \pm 4,9\%$; 3-річна ЗВ — $78,2 \pm 5,5\%$. У групі В (ПІЛ 10–39%) 1-річна ЗВ становила $94,4 \pm 2,4\%$; 2-річна ЗВ — $90,0 \pm 3,1\%$; 3-річна ЗВ — $86,2 \pm 3,7\%$. У групі С (ПІЛ >40%) 1-річна ЗВ становила $94,6 \pm 3,7\%$. За допомогою кривих Каплана — Меєра зафіксовано, що різниця в ЗВ між групами А, В і С є статистично достовірною ($p=0,017$) (рис. 7).

Згідно з однофакторною моделлю пропорційної регресії ризиків Кокса показники виживання в групі з низьким відсотком ПСС є значно вищими порівняно з групою з високим відсотком ПСС (коефіцієнт ризику (КР) $0,39$; 95% довірчий інтервал (ДІ) $0,19–0,79$; $p=0,008$) (табл. 2). ПІЛ має статистично значущий вплив на показники виживаності в групі С порівняно з групою А ($p=0,019$). Показники ЗВ для групи з підвищеним вмістом ПІЛ (>40%, група С) (КР $0,17$; 95% ДІ $0,03–0,75$; $p=0,019$). Крім того, наявність метастазів у лімфатичні вузли рN (загальний $p=0,001$) і стадія (загальний $p=0,015$) зумовили статистично значущий вплив на ЗВ (див. табл. 2).

У результаті багатоваріантного аналізу моделі пропорційної регресії ризику Кокса з використанням інформаційного критерію Акаїке (Akaike information criterion — AIC) для поетапного відбору значущих прогностичних критеріїв встановлено, що ПСС ($p=0,011$) і наявність метастазів у лімфатичні вузли рN ($p=0,001$) мають найбільший вплив на ЗВ (табл. 3).

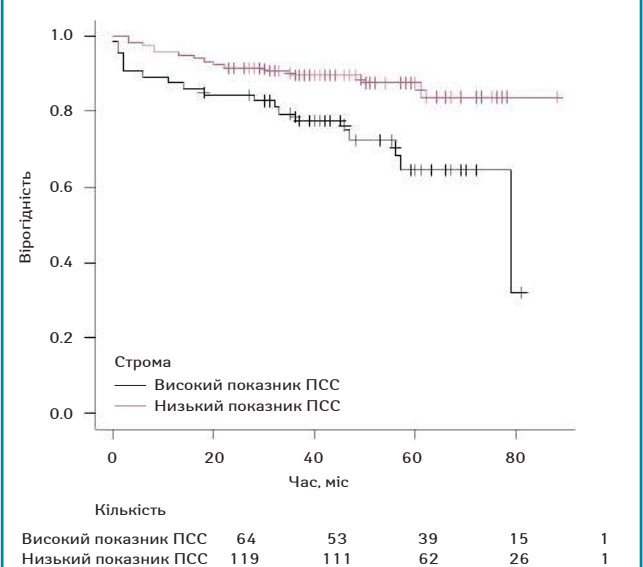


Рис. 6. Крива Каплана — Меєра для показника ЗВ пацієнтів, стратифікованих за ПСС, $p=0,006$

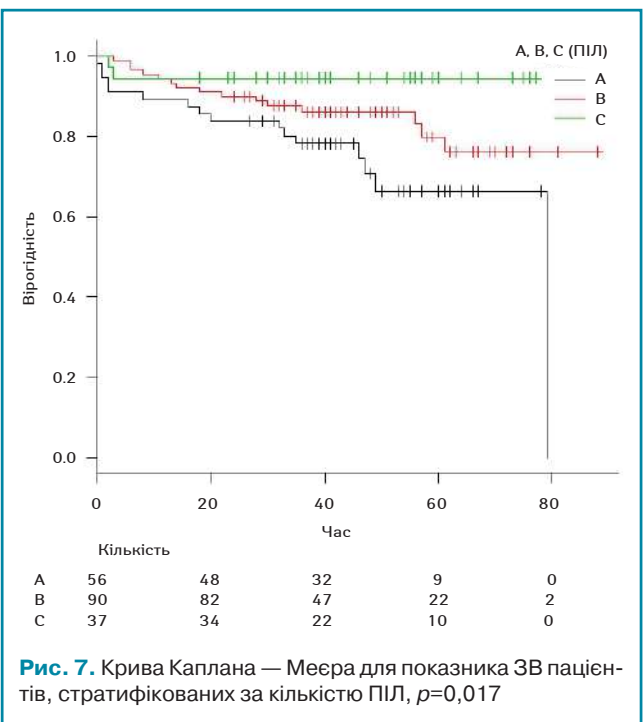


Рис. 7. Крива Каплана — Меєра для показника ЗВ пацієнтів, стратифікованих за кількістю ПІЛ, $p=0,017$

Отже, ПСС можна розглядати як незалежний прогностичний фактор. Проте група С (ПІЛ >40%) втратила статистичну значущість впливу на ЗВ ($p=0,062$).

ПСС оцінено однаково у 158 із 183 випадків обома патологами, і загальний рівень погодження становив 86%. Очікувана частота погодження, яку можна було очікувати випадково, розрахована за допомогою тесту хі-квадрат Пірсона: вона становила 24,13 для групи з високим відсотком ПСС; 74,13 — для групи з низьким відсотком ПСС. k становив 0,70, що є високим рівнем погодження між патологоанатомами, які оцінюють ПСС.

ПІЛ оцінено однаково у 162 із 183 випадків обома патологами, і загальний рівень погодження становив 86,9%. Очікувана частота погодження, яку можна було очікувати випадково, розрахована за допомогою тесту хі-квадрат Пірсона: вона становила 19,33 для групи А (ПІЛ 0–9%); 42,79 — для групи В (ПІЛ 10–39%); 6,68 — для групи С (ПІЛ >40%). k становив 0,78, що є високим рівнем погодження між патологоанатомами, які оцінюють ПІЛ.

Таблиця 2. Одноваріантний регресійний аналіз Кокса факторів, що прогнозують ЗВ при КРР

Параметр	ЗВ		p-значення
	КР	ДІ	
Стадія			0,015
I	Референтне		
II	1,716	0,15–8,96	0,883
III	3,25	0,43–24,31	0,250
pT (Пухлина)			0,411
pT2	Референтне		
pT3	2,26	0,30–16,74	0,426
pT4	3,33	0,42–26,33	0,255
pN (Лімфатичні вузли)			0,001
pN0	Референтне		
pN1	2,21	1,01–4,84	0,048
pN2	5,44	2,17–13,69	<0,001
Гістологічний тип			0,811
Аденокарцинома	Референтне		
Муциозна аденокарцинома	0,59	0,08–4,32	0,601
Слизопродукувальна аденокарцинома	0,93	0,22–3,92	0,922
Перснеподібно-клітинна карцинома	2,26	0,31–16,69	0,423
Ступінь диференціювання			0,787
G1	Референтне		
G2	1,73	0,23–12,75	0,592
G3	2,33	0,211–25,79	0,489
Наявність некрозу			
Так	Референтне		
Ні	0,52	0,20–1,35	0,179
ПСС			
Низький відсоток строми (<50%)	Референтне		
Високий відсоток строми (≥50%)	0,39	0,19–0,79	0,008
ПІЛ			0,029
Група А (0–9%)	Референтне		
Група В (10–39%)	0,53	0,26–1,07	0,078
Група С (>40%)	0,17	0,03–0,75	0,019
Пухлинне брунькування			0,534
Мала кількість брунькування	Референтне		
Помірне брунькування	1,29	0,23–7,07	0,771
Висока кількість брунькування	0,71	0,16–3,12	0,655

Таблиця 3. Багатоваріантний регресійний аналіз Кокса факторів, що прогнозують ЗВ при КРР з поетапним відбором на основі АІС

Параметр	ЗВ		p-значення
	КР	ДІ	
ПСС			
Низький відсоток строми (<50%)	Референтне		
Високий відсоток строми (≥50%)	0,40	0,20–0,82	0,011
pN (Лімфатичні вузли)			0,001
pN0	Референтне		
pN1	2,10	0,95–4,61	0,064
pN2	5,32	2,11–13,39	<0,001

ОБГОВОРЕННЯ

Зміни ПМО доволі яскраві. Пухлинну строми (ПС) слід вважати одним із ключових компонентів ПМО. Розвиток ПС спочатку залежить від секреції факторів росту та протеаз, що запускаються раковими клітинами. Водночас «рекрутовані» пухлиною клітини запалення виділяють численні запальні цитокіни та активують гемопоетичні клітини, індукуючи запалення, що призводить до стимулювання прогресії та поширення онкопатології [17]. Більш глибокий погляд на ПМО може допомогти зрозуміти роль ПС у прогресуванні раку.

ПМО слід розглядати як складну «екосистему», що складається з пухлиноасоційованих фібробластів (ПАФ), імунних і запальних клітин, ендотеліальних клітин, перицитів, клітин кісткового мозку, адипоцитів, мезенхімальних стовбурових клітин і позаклітинного матриксу (ПКМ) [18, 19]. Інтенсивні взаємодії строми та епітелію можуть пояснити вплив ПМО на сприяння прогресуванню пухлини. Зокрема, одним із ключових «гравців» у цій взаємодії є ПАФ, які відрізняються від нормальних фібробластів. ПАФ здатні до дуже швидкої проліферації, збільшення вироблення колагену, модулято-

рів ПКМ і вивільнення факторів росту. Примітно, що ПАФ можна розпізнати за так званим «активованим фенотипом», але він не ідентичний серед популяції ПАФ [20, 21]. ПАФ можуть виробляти широкий спектр молекулярних маркерів, і профілі цих маркерів можуть бути різними. Найчастіше ПАФ експресують α-актин гладких м'язів (α-АГМ), віментин, специфічний білок фібробластів (СБФ) і білок активації фібробластів (БАФ), рецептор тромбоцитарного фактора росту-α і -β (РТФР-α і РТФР-β), фактор росту фібробластів-2 (ФРФ-2), фактор росту ендотелію судин (ФРЕС), епідермальний фактор росту (ЕФР), трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β), і вивільняють цитокіни та хемокини, загалом сприяючи промоції розвитку і поширенню ПС [20, 21].

Важливо відмітити роль ПКМ як складової ПС. Він працює не лише як підтримувальна основа для пухлинних клітин, але й як середовище для їх поширення. Розростання та ущільнення ПС відбувається в основному через ремоделювання ПКМ та стимуляцію колагену І типу під впливом каскаду взаємодій вивільнених злоякісними клітинами матриксних металопротеїназ (ММП) та інших протеаз, що містяться в ПКМ. Фактори

росту та хемокіні, що містяться в ПКМ, створюють сприятливі умови для пухлинно-стромальної взаємодії, яка призводить до поширення ракових клітин через клітинну адгезію [22, 23].

Загалом значущість оцінювання ПСС в якості прогностичного фактора висвітлена в численних дослідженнях для різних злоякісних новоутворень [7, 8, 24, 25]. Кай Ван та співавт. у дослідженні ПСС плоскоклітинного раку стравоходу встановили, що 3-річна ЗВ для групи з низьким відсотком ПСС становила 64% і 23% — для групи з високим відсотком ПСС відповідно [25]. Подібні результати отримані при дослідженні ПСС при раку молочної залози, 3-річна ЗВ для групи з низьким показником ПСС становила 86,9% і 75,6% для групи з високим ПСС [7]. А. Nuijbers та співавт. вивчали прогностичну цінність ПСС для раку товстої кишки II–III стадій у дослідженні VICTOR і зафіксували, що 5-річна ЗВ становила 69% для пухлин з високим ПСС і 83,4% — для пухлин з низьким ПСС [26]. Наші результати також підтверджують дані наукової літератури, отримані іншими дослідницькими групами: 3-річна ЗВ у групі з низьким ПСС становила 89,6% і 77,6% — для високого ПСС відповідно. Це підтверджує ідею про те, що строма є вагомим компонентом ПМО та її варто брати до уваги під час дослідження новоутворення та оцінки прогнозу.

Методика оцінки ПСС легко відтворюється та існує в кількох варіаціях, які показали значущість впливу на ЗВ [11, 27]. Методика оцінювання ПСС не потребує додаткових приготувань і витрат та може бути впроваджена в повсякденну роботу патологоанатомів як додатковий прогностичний інструмент для пацієнтів з КРР.

Важливою є оцінка ПІЛ, адже пухлинна прогресія відбувається також через втрату рівноваги процесів агресивного росту пухлини та імунної відповіді організму [28]. Клітинний склад ПІЛ та співвідношення обсягів субпопуляцій клітин варіює, проте основними компонентами ПІЛ зазвичай є макрофаги, нейтрофіли, натуральні кілери (NK), супресорні клітини мієлоїдного походження (myeloid-derived suppressor cells — MDSC), T-, B-лімфоцити та інші клітини [28–31]. Основні функції, які виконує кожна субпопуляція, звичайно ж, залежать від їх біологічної ролі, але під впливом міжклітинних взаємодій вони можуть виконувати інші нетипові функції. Наприклад, деякі субпопуляції B-клітин можуть відігравати подвійну роль у взаємодії з пухлиною і проявляти як протипухлинну, так і пухлинностимулювальну активність [32]. T-лімфоцити проявляють характерну протипухлинну активність. Після активації CD8⁺ T-лімфоцити здатні розрізняти та прямо лізувати клітини пухлини. Залежно від диференціації після активації CD4⁺ T-лімфоцити здатні чинити різноманітний протипухлинний вплив, завдяки вивільненню різноманітних цитокінів промотувати чи інгібувати протипухлинну активність [33]. Через це цілком зрозуміло, чому значна кількість досліджень сконцентрована на поглибленому вивченні впливу різних субпопуляцій лімфоцитів та їх співвідношення на показник виживаності. До прикладу, В. Ху та співавт. [34] у своєму дослідженні виявили, що ізольована інтенсивна інфільтрація CD8⁺ T-лімфоцитами та інфільтрація одночасно CD8⁺ і CD103⁺ T-лімфоцитами може слугувати незалежним прогностичним маркером для пацієнтів з КРР. Окрім того, Й. Тао та співавт. [35] підтверджують, що значна інфільтрація пухлин товстої кишки CD8⁺ T-лімфоцитами ізольовано та інтенсивна інфільтрація CD4⁺ та CD8⁺ T-лімфоцитами одночасно потенційно прогнозують вищу виживаність для пацієнтів з КРР. Проте визначення конкретних субпопуляцій запального інфільтрату потребує додаткових часових та матеріальних затрат.

У цьому дослідженні ми намагалися оцінити прогностичну цінність ПІЛ для ЗВ без лімфоцитарного розподілу на субпопуляції. Виявлено цінність показника ПІЛ в якості незалежного прогностичного маркера для різних підтипів карцином молочної залози та тричі негативної карциноми зокрема [13, 36, 37]. Цей метод може застосовуватися під час рутинного

гістологічного дослідження, тому він не потребує додаткових витрат. За допомогою кривих Каплана — Меєра встановлено, що різниця в ЗВ між групами з різним ПІЛ є статистично достовірною ($p=0,017$). Крім того, у результаті моноваріантного аналізу регресійної моделі Кокса зафіксовано статистично достовірно вищу ЗВ для групи С (з великою кількістю ПІЛ >40%), проте при мультиваріантному аналізі регресійної моделі Кокса встановлено, що ми не можемо його вважати незалежним прогностичним фактором ($p=0,062$).

Наше дослідження має кілька обмежень. Це ретроспективне дослідження, яке охоплювало пацієнтів з 2012 до 2020 рр. Протягом цього періоду стратегії терапії відрізнялися, тому хворі мали відмінності протоколів лікування, а також кількості циклів хіміотерапії. Оцінку ПСС проводили лише для аденокарцином, тому питання про вплив ПСС на більш рідкісні гістологічні підтипи КРР залишається неясним і потребує подальшого дослідження.

ВИСНОВКИ

ПМО є важливим чинником прогресії пухлини, тому його слід ретельно вивчати як прогностичний інструмент. ПСС можна розглядати як незалежний прогностичний фактор для КРК і легко оцінити під час рутинного гістологічного дослідження. ПІЛ мають значний потенціал в якості прогностичного фактора для КРР, хоча і не виявилися незалежною прогностичною ознакою та потребують більш детального та поглибленого вивчення. Існує високий рівень погодженості між патологами в оцінці ПСС та ПІЛ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer Today. larc.fr. Accessed March 18, 2024. Retrieved from: gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf.
2. Henderson, R. H., French, D., Maughan, T., Adams, R., Allemani, C., Minicozzi, P., ... Lawler, M. (2021). The economic burden of colorectal cancer across Europe: a population-based cost-of-illness study. *Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 6(9), 709–722. doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00147-3.
3. Gelibter, A. J., Caponnetto, S., Urbano, F., Emiliani, A., Scagnoli, S., Sirgiiovanni, G., ... Cortesi, E. (2019). Adjuvant chemotherapy in resected colon cancer: When, how and how long? *Surgical Oncology*, 30, 100–107. doi.org/10.1016/j.suronc.2019.06.003.
4. Chen, Y., Zheng, X., & Wu, C. (2021). The Role of the Tumor Microenvironment and Treatment Strategies in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, 12, 792691. doi.org/10.3389/fimmu.2021.792691.
5. Chen, Y., Wang, W., Jiang, B., Yao, L., Xia, F., & Li, X. (2020). Integrating Tumor Stroma Biomarkers With Clinical Indicators for Colon Cancer Survival Stratification. *Frontiers in Medicine*, 7, 584747. doi.org/10.3389/fmed.2020.584747.
6. Gao, J., Shen, Z., Deng, Z., & Mei, L. (2021). Impact of Tumor-Stroma Ratio on the Prognosis of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, 11, 738080. doi.org/10.3389/fonc.2021.738080.
7. Zakhartseva, L. M., & Yanovyt'ska, M. A. (2021). Prognostic value of tumor stroma ratio in triple negative breast cancer. *Wiadomości Lekarskie*, 74(3 cz 2), 565–571.
8. Smit, M. A., Philipsen, M. W., Postmus, P. E., Putter, H., Tollenaar, R. A., Cohen, D., & Mesker, W. E. (2020). The prognostic value of the tumor-stroma ratio in squamous cell lung cancer, a cohort study. *Cancer Treatment and Research Communications*, 25, 100247. doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100247.
9. Strous, M. T. A., Faes, T. K. E., Gubbels, A. L. H. M., van der Linden, R. L. A., Mesker, W. E., Bosscha, K., ... de Bruine, A. P. (2022). A high tumour-stroma ratio (TSR) in colon tumours and its metastatic lymph nodes predicts poor cancer-free survival and chemo resistance. *Clinical & Translational oncology*, 24(6), 1047–1058. doi.org/10.1007/s12094-021-02746-y.
10. van Pelt, G. W., Kjær-Frifeldt, S., van Krieken, J. H. J. M., Al Dieri, R., Morreau, H., Tollenaar, R. A. E. M., ... Mesker, W. E. (2018). Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. *Virchows Archiv: an International Journal of Pathology*, 473(4), 405–412. doi.org/10.1007/s00428-018-2408-z.
11. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.
12. Rodrigo, J. P., Sánchez-Canteli, M., López, F., Wolf, G. T., Hernández-Prera, J. C., Williams, M. D., ... Ferlito, A. (2021). Tumor-Infiltrating Lymphocytes in the Tumor Microenvironment of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicine*, 9(5), 486. doi.org/10.3390/biomedicine9050486.
13. Zakhartseva, L. M., & Yanovyt'ska, M. O. (2020). Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer. *Pathologia*, 0(3). doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221722.
14. Volkan, A. N., Abbas, A., & Shinici, A. (Eds.). (2019). *WHO classification of tumours of the digestive system* (5th ed., vol. 3). Lyon : International Agency for Research on Cancer.
15. Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruner, G., ... Loi, S. (2015). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, 26(2), 259–271. doi.org/10.1093/annonc/mdl450.
16. Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*, 48(3), 452–458. doi.org/10.1038/bmt.2012.244.

17. Mueller, M. M., & Fusenig, N. E. (2004). Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature reviews. Cancer*, 4(11), 839–849. doi.org/10.1038/nrc1477.
18. Balkwill, F. R., Capasso, M., & Hagemann, T. (2012). The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science*, 125(23), 5591–5596. doi.org/10.1242/jcs.116392.
19. Raffaghello, L., & Dazzi, F. (2015). Classification and biology of tumour associated stromal cells. *Immunology Letters*, 168(2), 175–182. doi.org/10.1016/j.imlet.2015.06.016.
20. Tripathi, M., Billet, S., & Bhowmick, N. A. (2012). Understanding the role of stromal fibroblasts in cancer progression. *Cell Adhesion & Migration*, 6(3), 231–235. doi.org/10.4161/cam.20419.
21. Öhlund, D., Elyada, E., & Tuveson, D. (2014). Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *Journal of Experimental Medicine*, 211(8), 1503–1523. doi.org/10.1084/jem.20140692.
22. Massagué, J., & Ganes, K. (2021). Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. *Cancer Discovery*, 11(4), 971–994. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0010.
23. Levental, K. R., Yu, H., Kass, L., Lakins, J. N., Egeblad, M., Erler, J. T., ... Weaver, V. M. (2009). Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*, 139(5), 891–906. doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.027.
24. Li, H., Yuan, S. L., Han, Z. Z., Huang, J., Cui, L., Jiang, C. Q., & Zhang, Y. (2017). Prognostic significance of the tumor-stroma ratio in gallbladder cancer. *Neoplasma*, 64(4), 588–593. doi.org/10.4149/neo_2017_413.
25. Wang, K., Ma, W., Wang, J., Yu, L., Zhang, X., Wang, Z., ... Cheng, Y. (2012). Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(9), 1457–1461. doi.org/10.1097/JTO.0b013e318260dfe8.
26. Huijbers, A., Tollenaar, R. A., v Pelt, G. W., Zeestraten, E. C., Dutton, S., McConkey, C. C., ... Mesker, W. E. (2013). The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. *Annals of Oncology*, 24(1), 179–185. doi.org/10.1093/annonc/mds246.
27. Mesker, W. E., Junggebur, J. M., Szuhai, K., de Heer, P., Morreau, H., Tanke, H. J., & Tollenaar, R. A. (2007). The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage. *Cellular Oncology*, 29(5), 387–398. doi.org/10.1155/2007/175276.
28. Lin, B., Du, L., Li, H., Zhu, X., Cui, L., & Li, X. (2020). Tumor-infiltrating lymphocytes: Warriors fight against tumors powerfully. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110873. doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110873.
29. Kim, J., & Bae, J. S. (2016). Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, 2016, 6058147. doi.org/10.1155/2016/6058147.
30. Hadrup, S., Donia, M., & Thor Straten, P. (2013). Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment. *Cancer Microenvironment*, 6(2), 123–133. doi.org/10.1007/s12307-012-0127-6.
31. Park, Y. J., Song, B., Kim, Y. S., Kim, E. K., Lee, J. M., Lee, G. E., ... Kang, C. Y. (2013). Tumor microenvironmental conversion of natural killer cells into myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Research*, 73(18), 5669–5681. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0545.
32. Germain, C., Gnjat, S., Tamzalit, F., Knockaert, S., Remark, R., Goc, J., ... Dieu-Nosjean, M. C. (2014). Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*, 189(7), 832–844. doi.org/10.1164/rccm.201309-1611OC.
33. Pernot, S., Terme, M., Voron, T., Colussi, O., Marcheteau, E., Tartour, E., & Taieb, J. (2014). Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 20(14), 3738–3750. doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3738.
34. Hu, W., Sun, R., Chen, L., Zheng, X., & Jiang, J. (2019). Prognostic significance of resident CD103⁺CD8⁺ T cells in human colorectal cancer tissues. *Acta Histochemica*, 121(5), 657–663. doi.org/10.1016/j.acthis.2019.05.009.

35. Tao, Y., & Xie, Y. (2024). Prognostic impact of CD4⁺ and CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Acta Chirurgica Belgica*, 124(1), 35–40. doi.org/10.1080/00015458.2023.2180712.
36. Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., Lederer, B., Heppner, B. I., Weber, K. E., ... Loibl, S. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet. Oncology*, 19(1), 40–50. doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
37. Dülger, Ö., İlvan, Ş., & Turna, Z. H. (2020). Prognostic Factors and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer. *European Journal of Breast Health*, 16(4), 276–281. doi.org/10.5152/ejbh.2020.5305.

The role of the tumor microenvironment in predicting the survival of patients with stage I–III colon adenocarcinoma

B. M. Shkurupii

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Introduction. Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. This study aims to investigate the prognostic value of tumor microenvironment features in patients with CRC stage I–III. **Materials and methods.** Retrospective study that involved 183 patients with colorectal adenocarcinoma stage I–III. The median follow-up period was 3.6 years for overall survival. **Results.** Kaplan–Meier curves showed that the difference in overall survival (OS) between groups with Low-TSR and High-TSR was significant ($p=0.006$); the difference in OS between A, B, and C groups (TILs) is statistically significant ($p=0.017$). Based on multivariate Cox's proportional hazard regression model, TSR can be considered an independent prognostic factor that influences overall survival ($p=0.012$). **Conclusions.** Colorectal adenocarcinomas with high tumor stroma ratio have worse overall survival compared to low tumor stroma ratio tumors. Tumor-infiltrating lymphocytes have great potential as a prognostic tool and require deeper study.

Key words: colorectal cancer; adenocarcinoma; tumor microenvironment; overall survival; tumor-infiltrating lymphocytes; tumor-stromal ratio.

Адреса для листування:

Шкурупій Богдана Миколаївна

04174, м. Київ, вул. Салютна, 2, буд. 9, кв. 1

E-mail: bogdana.sulimenko@gmail.com

Correspondence:

Bogdana Shkurupii

2 ap., 1 Salutna str., Kyiv, 04174

E-mail: bogdana.sulimenko@gmail.com

Оновлений систематичний огляд, метааналіз та мережевий метааналіз клінічних переваг та безпеки гемтузумабу озогаміцину в лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу в різних підгрупах пацієнтів

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32805

У попередніх дослідженнях встановлено загальні результати застосування гемтузумабу озогаміцину (ГО), гуманізованого антитіла до антигену CD33, для лікування гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ). Метою цього оновленого систематичного огляду, метааналізу та мережевого метааналізу було всебічне вивчення клінічних переваг та безпеки застосування ГО при різних підтипах ГМЛ. **Матеріали та методи.** За даними PubMed, Embase, Cochrane та китайських баз даних проведено пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і ретроспективних когортних досліджень, в яких вивчали клінічну ефективність і безпеку ГО при ГМЛ. Для розрахунку сумарних розмірів ефекту та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використовували модель випадкових ефектів. Відносний ризик (ВР) використовувався для оцінки повної ремісії (ПР), ранньої смертності та токсичності препарату. Відношення / коефіцієнт ризику (КР) використовувалися для аналізу показників виживаності. **Результати.** Проаналізовано 15 РКД і 15 ретроспективних когортних досліджень (сумарна кількість осіб, які отримували ГО, становила 4768, а число учасників контрольної групи — 6466 відповідно). Застосування ГО характеризувалося тенденцією до підвищення показника ПР (ВР 0,95; $p=0,084$) та значного росту показників виживаності (КР загальної виживаності (ЗВ) становив 0,86 ($p=0,003$); КР виживаності без подій (ВБП) — 0,86 ($p=0,015$), КР виживаності без рецидивів (ВБР) — 0,83 ($p=0,001$) та КР кумулятивної частоти рецидивів (КЧР) — 0,82 ($p<0,001$) відповідно). Переваги застосування ГО щодо ПР та показників виживаності були очевидними в каріотипах сприятливого та проміжного ризику ($p\leq 0,023$). Переваги застосування ГО також пов'язані з мутаціями гена ну-клеофосміну 1 (*NPM1*) ($p\leq 0,04$), гена внутрішньої тандемної дуплікації дикого типу FMS-подібної тирозинкінази 3 (*FLT3-ITD*) ($p\leq 0,03$), з віком <70 років ($p<0,05$), з первинним ГМЛ ($p\leq 0,017$) і антигеном CD33(+) ($p\leq 0,021$). Додавання ГО до індукційної терапії ($p\leq 0,011$) та застосування цього препарату в нижчій дозі (<6 мг/м²) ($p\leq 0,03$) також підвищували рівень виживаності пацієнтів. Проте використання вищої дози ГО (≥ 6 мг/м²) пов'язане із підвищеним ризиком ранньої смертності (ВР 2,01, $p=0,005$), розвитком побічних ефектів, пов'язаних з печінкою (ВР 1,29, $p=0,02$), і тенденцією до вищого ризику венооклюзійної хвороби печінки або синдрому синусоїдальної обструкції (ВОХ / СОС) (ВР 1,56, $p=0,072$). **Висновки.** В отриманих результатах встановлено терапевтичні переваги та безпеку застосування ГО при ГМЛ, особливо при деяких підтипах патології.

Ключові слова: гострий мієлоїдний лейкоз; гемтузумабу озогаміцин; відповідь; виживаність; токсичність; метааналіз; мережевий метааналіз.

ВСТУП

ГМЛ — гетерогенна гематологічна злоякісна пухлина, що характеризується накопиченням мієлоїдних клітин-попередників [1], факторами підвищеного ризику розвитку якої є вік, цитогенетичні та генетичні особливості, які відіграють вирішальну роль у визначенні прогнозу та рекомендацій щодо вибору терапії [2].

Застосування традиційної індукційної хіміотерапії при ГМЛ, що поєднує використання антрацикліну з цитарабіном (наприклад даунорубіцину та цитарабіну) [3] супроводжується високою токсичністю та граничними показниками ПР (53–58%), особливо в когортах пацієнтів літнього віку [4]. У зв'язку з чим застосуванням антигніл проти пухлинних антигенів може бути базисною терапією у лікуванні ГМЛ, оскільки є високоефективним при інших гематологічних злоякісних новоутвореннях [5].

ГО — це гуманізований кон'югат антитіла та лікарського засобу, що складається з моноклонального антитіла, спрямованого проти CD33 антигену, ковалентно зв'язаного з напівсинтетичною похідною каліхеаміцину. Зв'язування ГО з CD33 на blastах при ГМЛ супроводжується інтерналізацією комплексу ГО — CD33 і вивільненням токсину внутрішньоклітинно, що призводить до ушкодження ДНК і загибелі клітин [6]. У зв'язку з тим, що дія цього комплексу спрямована на CD33, передбачається, що він зумовлює більш високу специфічність щодо ушкодження клітин ГМЛ без руйнування нормальних гемопоетичних стовбурових клітин та органів. Так, експресія статусу CD33 може вплинути на терапевтичну ефективність ГО. Спочатку ГО був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration — FDA) для лікування

рецидиву ГМЛ, згодом через надмірну токсичність у високих дозах (≥ 6 мг/м²) рекомендації щодо його застосування скасували [7]. Однак у подальших РКД, таких як AML-15 [8], AML-16 [9] і ALFA-0701 [10] зафіксовано, що прийом цього препарату в нижчій дозі (3–5 мг/м²) поєднано з даунорубіцином підвищував показник виживаності. За винятком експресії статусу CD33, дози ГО та його застосування у складі комбінованих схем терапії, на ефективність лікування ГО також можуть впливати інші клінічні фактори, зокрема вік, стать, мутації (такі як мутації гена *NPM1* і гена *FLT3 (FLT3-ITD)*), наявність первинного чи вторинного ГМЛ, цитогенетичні ризики та стадії терапії [9, 10, 14–16].

Проте до цього часу в жодному опублікованому дослідженні не оцінено всебічної терапевтичної ефективності ГО в усіх підгрупах, згаданих вище, тому проведено цей метааналіз для оцінки ефективності ГО в різних популяціях хворих для уточнення цільової когорти подальшого призначення препарату. Крім того, проведено мережевий метааналіз для порівняння ефективності ГО у складі різних комбінованих методів лікування в РКД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Стратегія пошуку та вибір дослідження

Пошук літератури проводився шляхом аналізу таких баз даних, як PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang і China National Knowledge Infrastructure. Метааналіз охоплював дослідження, що опубліковані англійською або китайською мовами та належать до ретроспективних когортних досліджень, або РКД, в яких зазначалося про терапевтичну ефективність ГО при ГМЛ та здійснювалося порівняння результатів групи застосування ГО з контрольною групою щодо отриманої відповіді на терапію та виживаності пацієнтів.

ОЦІНКА РИЗИКУ УПЕРЕДЖЕНОСТІ ТА ЯКОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методологічну якість досліджень незалежно оцінено двома авторами (Ху Q., He S.) за шкалою Ньюкасла — Оттави [18] та за допомогою інструменту аналізу ризику упередженості Кокранівського співробітництва [19], які використовувалися для когортних досліджень та РКД відповідно. Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом обговорення. Упередженість публікації оцінено за допомогою воронкоподібних графіків, а також завдяки тестам Бетта [20] і Еггера [21], а також програми Stata 15.1. p -значення $<0,05$ свідчило про упередженість публікації.

ВИЛУЧЕННЯ ДАНИХ

Клінічну інформацію незалежно взято з кандидатських досліджень двома авторами (Ху Q., He S.). Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом обговорення або консультації з третім автором (Yu L.).

Прогностичними кінцевими точками аналізу були ПР, ЗВ, ВБП, ВБР і КЧР. ВР і КР використовувалися для оцінки ПР і результатів виживаності відповідно. Дані переважно отримані з багатфакторного аналізу; в іншому випадку показники ВР і КР отримані з однофакторного аналізу, кривих виживаності Каплана — Меєра або кількісних звітів, як у дослідженні Tierney та співавт. [23].

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Об'єднаний ВР та 95% ДІ для ПР отримані за методом Мантеля — Гензеля, а об'єднані КР з 95% ДІ для ЗВ, ВБП, ВБР та КЧР розраховані за методом зворотної дисперсії [24]. Усі аналізи виконані за допомогою програмного забезпечення Stata 15.1. Баєсівський мережевий метааналіз виконаний за допомогою програмного забезпечення R 4.0.2. Усі аналізи базувалися на опублікованих даних. Схвалення етичної комісії та отримання згоди від пацієнтів не були необхідними для цього дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристика досліджень

З-понад 1170 проаналізованих посилань на дослідження вивчено 30 клінічних досліджень, з яких 15 належали до РКД та 15 — до ретроспективних когортних досліджень.

Загалом проаналізовано результати 11 234 пацієнтів, зокрема 11 105 осіб із ГМЛ [8–15, 27–48] та 129 хворих на мієлодиспластичний синдром (МДС) підвищеного ризику [9, 48]. В усіх дослідженнях проводилося порівняння отриманих результатів між пацієнтами, які отримували ГО ($N=4768$), та хворими, яким не призначали цей препарат ($N=6466$). Незалежно від цитогенетичних даних 796 пацієнтів віднесені у групу низького / проміжного ризику; 853 — сприятливого ризику; 2650 — проміжного ризику і 1144 — низького ризику відповідно. Дози застосування ГО відрізнялися в різних дослідженнях (препарат приймали в дозі 3–5 мг/м² 3098 пацієнтів та у дозі ≥ 6 мг/м² 1530 хворих). ГО застосовували в індукційному режимі, режимі консолідації та після проведення режиму консолідації.

УЗАГАЛЬНЕНИЙ ПРОГНОЗ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ГО

Проведено порівняння узагальнених даних показника ПР між групою застосування ГО (73,32%, 2487 / 3392) і групою, в якій цей лікарський засіб не призначався (64,52%, 2791 / 4326) (ВР 0,95; 95% ДІ 0,89–1,00; $p=0,084$) з виявленою значною гетерогенністю між дослідженнями. Проте переваги застосування ГО фіксувалися щодо всіх досліджуваних показників виживаності (КР ЗВ становив 0,86; 95% ДІ 0,78–0,95; $p=0,003$; КР ВБП — 0,86; 95% ДІ 0,76–0,97; $p=0,015$; КР ВБР — 0,83; 95% ДІ 0,74–0,93; $p=0,001$ та КР КЧР — 0,86; 95% ДІ 0,76–0,98; $p=0,020$ відповідно), що супроводжується значною гетерогенністю між дослідженнями. В аналізі чутливості встановлено, що лише після виключення дослідження Но та співавт. [27] усунуто гетерогенність узагальненого показника КЧР. Після цього узагальнений показник КР становив 0,82 (95% ДІ 0,74–0,90; $p=0,000$).

АНАЛІЗ ПІДГРУП ЩОДО КАРІОТИПІВ І МУТАЦІЙ

На підставі підгрупового аналізу каріотипів виявлено, що переваги застосування ГО відмічали у пацієнтів з каріотипами низького та проміжного цитогенетичного ризику. Показник ПР був дещо вищим у групі з проміжним цитогенетичним ризиком (ВР 0,94; 95% ДІ 0,89–0,99; $p=0,023$), при цьому між дослідженнями фіксувалася низька гетерогенність. Крім того, після аналізу чутливості переваги застосування ГО щодо показника ЗВ відмічено у групі проміжного цитогенетичного ризику (ВР 0,91; 95% ДІ 0,87–0,96; $p<0,001$), у групі низького / проміжного ризику (ВР 0,55; 95% ДІ 0,40–0,74; $p<0,001$) і групі сприятливого ризику (ВР 0,72; 95% ДІ 0,58–0,90; $p=0,003$). Показники ВБП, ВБР та КЧР у групі, яка приймала ГО, були вищими в групі з низьким / проміжним (ВР 0,81; 95% ДІ 0,69–0,95; $p=0,010$), низьким (ВР 0,62; 95% ДІ 0,45–0,86; $p=0,004$) і проміжним цитогенетичним ризиком (ВР 0,81; 95% ДІ 0,70–0,93; $p=0,004$) відповідно.

Використання ГО пов'язане із незмінно вищими показниками ЗВ та КЧР незалежно від наявності мутації *NPM1* (КР ЗВ у групі пацієнтів з наявністю *NPM1* мутації становив 0,67 (95% ДІ 0,47–0,95; $p=0,026$) та у групі осіб з відсутністю *NPM1* мутації — 0,81 (95% ДІ 0,67–0,99; $p=0,034$) відповідно; КР КЧР у групі хворих з наявністю *NPM1* мутації становив 0,64 (95% ДІ 0,51–0,81; $p<0,001$) та у групі осіб з відсутністю *NPM1* мутації — 0,78 (95% ДІ 0,61–1,00; $p=0,049$) відповідно). Однак показник ВБР стабільно зростає тільки в когорті, що приймала ГО, з наявністю мутації *NPM1* (ВР 0,65; 95% ДІ 0,43–0,98; $p=0,040$). Крім того, показник ПР постійно підвищувався в когорті, що застосовувала ГО з відсутністю мутації *FLT3-ITD* (ВР 0,70; 95% ДІ 0,51–0,97; $p=0,030$), та характеризувався вищими показниками ЗВ (КР 0,77; 95% ДІ 0,64–0,93; $p=0,006$), ВБП (КР 0,70; 95% ДІ 0,56–0,88; $p=0,002$) і КЧР (КР 0,70; 95% ДІ 0,56–0,87; $p=0,002$).

АНАЛІЗ ПІДГРУП ЗА ВІКОМ, СТАТТЮ, ТИПАМИ ГМЛ ТА СТАТУСОМ АНТИГЕНУ CD33

Після аналізу чутливості в когорті пацієнтів віком ≥ 60 років застосування ГО супроводжувалося вищими показниками ЗВ (КР 0,83; 95% ДІ 0,75–0,92; $p<0,001$) та ВБР (КР 0,79; 95% ДІ 0,68–0,93; $p=0,003$). У осіб віком до 70 років призначення ГО сприяло підвищенню ЗВ (КР 0,92; 95% ДІ 0,85–1,00; $p=0,044$). Показник КЧР знижувався при застосуванні ГО незалежно від вікової категорії: у пацієнтів віком молодше 60 років КР становив 0,83 (95% ДІ 0,73–0,93; $p=0,003$); віком від 60 років і старше КР становив 0,83 (95% ДІ 0,74–0,93; $p=0,001$); у пацієнтів до 70 років КР зафіксований на рівні 0,80 (95% ДІ 0,73–0,89; $p<0,001$); а в учасників віком від 70 років КР становив 0,80 (95% ДІ 0,64–1,05; $p=0,050$). Застосування ГО проявило переваги щодо показників ЗВ та КЧР у чоловіків (КР ЗВ становив 0,85 (95% ДІ 0,75–0,96; $p=0,010$), КР КЧР — 0,78 (95% ДІ 0,66–0,91; $p=0,002$) відповідно), тоді як у жінок відмічалися вищі показники ВБП при застосуванні препарату (КР 0,63; 95% ДІ 0,49–0,81; $p<0,001$) за умов низької гетерогенності результатів дослідження.

Усі показники виживаності підвищувалися при застосуванні ГО у групі осіб з первинним, а не з вторинним ГМЛ. При первинному ГМЛ після аналізу чутливості призначення лікарського засобу характеризувалося підвищенням ЗВ, ВБП, ВБР (КР ЗВ становив 0,86 (95% ДІ 0,79–0,94; $p=0,001$); КР ВБП — 0,87 (95% ДІ 0,79–0,95; $p=0,003$); КР ВБР — 0,87 (95% ДІ 0,78–0,98; $p=0,017$) відповідно). Крім того, значення КЧР знижувалося (КР 0,77; 95% ДІ 0,69–0,87, $p<0,001$). Нарешті, у пацієнтів з *CD33*-позитивним ГМЛ виявлено стабільно вищі показники ВБР та КЧР (КР ВБР становив 0,75 (95% ДІ 0,59–0,95; $p=0,018$); КР КЧР — 0,75 (95% ДІ 0,59–0,96; $p=0,021$) відповідно).

АНАЛІЗ ПІДГРУП ЗА ЕТАПАМИ ЛІКУВАННЯ, ДОЗАМИ ГО ТА КОМБІНОВАНИМИ СХЕМАМИ ТЕРАПІЇ

Під час режиму індукції призначення ГО сприяло росту показників ЗВ та ВБР (ЗВ: КР 0,86; 95% ДІ 0,76–0,96; $p=0,011$; ВБР: КР 0,8; 95% ДІ 0,69–0,93; $p=0,003$). Проте значну гетерогенність результатів дослідження не усунено за допомогою аналізу чутливості, що демонструє стабільну випадкову модель. Після аналізу чутливості при прийомі ГО показник КЧР знижувався (КР 0,79; 95% ДІ 0,69–0,89, $p<0,001$). Не виявлено прогностичних покращень у показниках виживаності при застосуванні ГО тільки в межах консолідувальної терапії.

Застосування препарату в дозі $<6 \text{ мг/м}^2$ виявилось ефективнішим за високі дози щодо всіх досліджуваних показників виживаності. Після аналізу чутливості при призначенні лікарського засобу в дозі $<6 \text{ мг/м}^2$ об'єднаний КР для показників ЗВ, ВБР, ВБР становив 0,87 (95% ДІ 0,77–0,99, $p=0,030$), 0,85 (95% ДІ 0,77–0,93, $p=0,001$) і 0,78 (95% ДІ 0,68–0,88, $p<0,001$) відповідно. Призначення препарату також супроводжувалося зниженням показника КЧР (КР 0,76; 95% ДІ 0,67–0,85; $p<0,001$).

Дослідження також містило оцінку ефективності комбінованих схем лікування з ГО (поєднання з даунорубіцином, FLAG-режимом (флударабіном, цитарабіном та гранулоцит-колонієстимулювальним фактором) та іншими схемами терапії). Після аналізу чутливості вищі значення показника ПР (ВР 0,80; 95% ДІ 0,68–0,95; $p=0,009$) та ВБР (КР 0,74; 95% ДІ 0,56–0,99; $p=0,038$) відмічалися у групі отримання ГО з FLAG-режимом порівняно з монотерапією FLAG-режимом. Після аналізу чутливості застосування ГО з даунорубіцином порівняно з монотерапією даунорубіцином сприяло підвищенню ЗВ (КР 0,88; 95% ДІ 0,78–0,98; $p=0,028$) і зниженню КЧР (КР 0,82; 95% ДІ 0,73–0,92; $p=0,001$). Застосування ГО також підвищувало показник ЗВ порівняно з найкращим варіантом підтримувального лікування (КР 0,74; 95% ДІ 0,61–0,91; $p=0,003$). Після аналізу чутливості показник КЧР був нижчим при поєднанні ГО з іншими схемами терапії (КР 0,82; 95% ДІ 0,72–0,95; $p=0,005$).

ТОКСИЧНІСТЬ

Проаналізовано показники ранньої смертності та 21 тип токсичних ефектів. Серед 13 досліджень рання смертність суттєво незначуще відрізнялася в групі застосування ГО (8,00%) порівняно з контрольною групою (6,57%) (ВР 1,23; 95% ДІ 0,91–1,67; $p=0,181$) за умови помірної гетерогенності між дослідженнями. Однак призначення ГО в дозі $\geq 6 \text{ мг/м}^2$ супроводжувалося значно вищим показником ранньої смертності (13,3% у групі прийому лікарського засобу проти 7,14% у контрольній групі; ВР 2,01; 95% ДІ 1,23–3,27; $p=0,005$). Крім того, застосування ГО супроводжується підвищеним ризиком побічних ефектів, пов'язаних з печінкою (у групі прийому препарату цей показник становив 13,70% проти 7,01% в осіб, які не приймали ГО; ВР 1,29; 95% ДІ 1,04–1,60, $p=0,02$) з тенденцією до підвищення ризику розвитку ВОХ / СОС (4,19% у групі прийому лікарського засобу проти 2,75% у контрольній групі; ВР 1,56; 95% ДІ 0,96–2,53, $p=0,072$), особливо у пацієнтів, які отримували препарат у дозі $\geq 6 \text{ мг/м}^2$. Призначення ГО пов'язане з дещо підвищеним ризиком розвитку кровотечі, який становив 22,96 та 22,49% у групі призначення ГО та групі, в якій його не призначали (ВР 1,13; 95% ДІ 1,02–1,25; $p=0,018$). Проте не встановлено різниці щодо розвитку інших токсичних ефектів між досліджуваними групами (ВР 0,98; 95% ДІ 0,86–1,11; $p=0,756$).

ОБГОВОРЕННЯ

Це найбільший систематичний огляд і метааналіз для оцінки сумарних доказів застосування ГО при ГМЛ. Призначення ГО супроводжувалося тенденцією до підвищення показника ПР, що, ймовірно, сприяло росту виживаності та зниженню ризику розвитку рецидиву хвороби. Переваги

призначення ГО фіксувалися в каріотипах сприятливого та проміжного цитогенетичного ризику, при первинному ГМЛ, у когорті хворих з наявністю мутації *NPM1*, відсутністю мутації *FLT3-ITD* та *CD33(+)* пацієнтів. У даних аналізу також встановлено вищі показники виживаності при призначенні ГО у нижчій дозі ($<6 \text{ мг/м}^2$). Результати виживаності при застосуванні комбінованих з ГО схем терапії були неоднорідними та фіксували підвищення ЗВ та КЧР у осіб, які приймали ГО з даунорубіцином, підвищення ЗВ при монотерапії ГО та тривалішу ВБР у групі осіб, які застосовували ГО поєднано з FLAG-режимом. Крім того, прийом препарату в дозі $\geq 6 \text{ мг/м}^2$ пов'язаний із підвищеним ризиком передчасної смертності, побічними ефектами, пов'язаними з печінкою, і тенденцією до більш високого ризику ВОХ / СОС. Призначення ГО асоціювалося з дещо підвищеним ризиком розвитку кровотечі.

У даних дослідження не відмічено значного підвищення показника ПР при прийомі ГО, проте він супроводжувався ростом показника виживаності пацієнтів. Ці дані узгоджувалися з попередніми метааналізами [16, 49, 50], проте у цьому дослідженні охоплено більше РКД і розглянуто ретроспективні когортні дослідження, що сприяло отриманню більш надійних результатів на основі аналізу даних величезної когорті хворих ($N=11\,234$). У цьому дослідженні зафіксовано підвищення ПР у підгрупі осіб з відсутністю мутації *FLT3-ITD*, що може свідчити про несприятливий вплив наявності мутації *FLT3-ITD* на відповідь при отриманні ГО. Щодо мутації *NPM1*, то встановлено, що вищі показники ВБР відмічалися у групі пацієнтів з наявністю мутації *NPM1*, проте показники ЗВ та КЧР були вищими у групі отримання ГО незалежно від мутаційного статусу *NPM1*, проявляючи певну користь ГО в групі хворих з наявністю *NPM1* (+) мутації.

У цьому дослідженні, яке узгоджується з попередніми метааналізами [16, 49, 50], зазначено те, що переваги призначення ГО можуть бути обмежені цитогенетичними групами сприятливого та/або проміжного ризику. Крім того, вищі показники виживаності відмічалися у *CD33*-позитивних пацієнтів з ГМЛ. Вищі показники ЗВ виявлено у суб'єктів віком <70 років, а на показник КЧР не впливав поріг у 60 років, що вказує на загальну вищу виживаність у осіб віком <70 років. Крім того, переваги виживаності при отриманні пацієнтами ГО виявлені у групі хворих з первинним ГМЛ порівняно з вторинним ГМЛ [38].

Вірогідне пояснення, яке знаходиться в основі цих даних, полягало в тому, що введення ГО може бути більш корисним для хіміочутливих пацієнтів (зі сприятливим і проміжним цитогенетичним ризиком, молодшого віку, з мутацією *NPM1* чи наявністю первинного ГМЛ) та неефективним у хіміорезистентних хворих (з високим цитогенетичним ризиком, осіб літнього віку, наявністю *FLT3-ITD* мутації чи вторинним ГМЛ). Подальші дослідження ефективності призначення ГО у пацієнтів більш молодого віку, когорт з негативною *FLT3-ITD* мутацією і осіб із каріотипами низького / проміжного ризику та первинним ГМЛ потребують подальшої оцінки.

Крім того, у цьому дослідженні встановлено найбільшу кількість доказів щодо переваг виживаності при застосуванні ГО в режимі індукції, а не лише на стадії консолідації. Можливе пояснення, що лежить в основі цього результату, є те, що призначення ГО є ефективним доповненням до індукційного лікування ГМЛ, яке може запобігти рецидиву та продовжити виживаність пацієнтів. У цьому дослідженні відмічено, що призначення ГО у дозі $<6 \text{ мг/м}^2$ сприяло вищому показнику виживаності хворих та меншій кількості рецидивів, проте не зафіксовано переваг щодо виживаності при дозі $\geq 6 \text{ мг/м}^2$. Це свідчить про те, що нижчі дози, можливо, $<6 \text{ мг/м}^2$, у такій ситуації можуть бути більш безпечними та неминуче пов'язаними з нижчою токсичністю.

Нарешті, не дивно, що в наведеному метааналізі виявлено: при високих дозах ГО (≥ 6 мг/м²) відмічався підвищений ризик передчасної смерті, розвиток побічних ефектів, пов'язаних з печінкою, і БОХ / СОС, як встановлено раніше в інших метааналізах [16, 49, 50]. Крім того, група ГО асоціювалася з дещо вищим ризиком кровотечі, яку можна вчасно виявити та лікувати в клініці.

У цьому метааналізі існує низка переваг. По-перше, він є найбільшим метааналізом з найновішими результатами застосування ГО при ГМЛ, включно зі всіма РКД і ретроспективними когортними дослідженнями з наявними даними. По-друге, проведено комплексний аналіз підгруп з різними мутаціями, первинним та вторинним ГМЛ, а також застосуванням комбінованих схем терапії, що раніше не висвітлено в опублікованих метааналізах. Визначено кілька підгруп пацієнтів, яким цей препарат може принести найбільшу користь, що, безумовно, потребує подальшої оцінки в РКД. Однак, як і більшість метааналізів, цей аналіз ґрунтується на опублікованих зведених оцінках, а не на даних окремих хворих.

Отже, у нашому дослідженні встановлено, що ГО може покращити прогноз у пацієнтів з ГМЛ, особливо віком < 70 років, з первинним ГМЛ, позитивною експресією *CD33*, з мутацією *NPM1*, без мутації *FLT3-ITD* та з каріотипом низького / проміжного цитогенетичного ризику. Нижча доза ГО (< 6 мг/м²) і прийом ГО на стадії індукції, а не тільки в консолідаційній терапії, може сприяти зниженню показника ранньої смертності, вищій виживаності та меншій кількості рецидивів. Поєднання ГО з іншими хіміотерапевтичними схемами, ймовірно, зумовлює кращий прогноз порівняно з призначенням тільки хіміотерапії. Подальші дослідження в цьому напрямку є виправданими, при цьому потрібним є проведення більшої кількості прямих РКД, необхідних для безпосереднього вивчення комбінованих схем хіміотерапії з ГО.

Підготовлено за матеріалами Xu, Q., He, S., & Yu, L. (2021). Clinical Benefits and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Acute Myeloid Leukemia in Various Subgroups: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021 Aug 16; 12: 683595. doi: 10.3389/fimmu.2021.683595.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

An updated systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of the clinical benefit and safety of gemtuzumab ozogamicin in treating acute myeloid leukemia in various subgroups

Introduction. Previous studies have shown the overall results of gemtuzumab ozogamicin (GO), an anti-CD33 humanized antibody, for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). The aim of this updated systematic review, meta-analysis and network meta-analysis was to comprehensively explore the clinical benefits and safety of GO in various subtypes of AML. **Materials and methods.** PubMed, Embase, Cochrane, and Chinese databases were filtered for randomized controlled trials (RCTs) and retrospective cohort studies to examine the clinical efficacy and safety of GO in AML. Random-effects model was used to calculate pooled effect sizes and 95% confidence intervals. Relative risk (RR) was used to assess complete remission (CR), early death, and drug toxicity. The hazard ratio (HR) was used to analyze survival rates. **Results.** 15 RCTs and 15 retrospective cohort studies were analyzed (the total number of individuals who received GO was 4768, and the number of participants in the control group was 6466, respectively). The use of GO was characterized by a tendency to improve the CR (HR 0.95; $p=0.084$), and a significant improvement in survival rates (overall survival (OS) was 0.86 ($p=0.003$); event-free survival (EFS) was 0.86 ($p=0.015$), relapse-free survival – 0.83 ($p=0.001$), and cumulative incidence of relapse – 0.82 ($p<0.001$) respectively). GO benefits of CR and survival were evident in favorable- and intermediate-risk karyotypes ($p \leq 0.023$). GO advantages were also associated with nucleophosmin 1 mutations ($p \leq 0.04$), wild-type FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication gene ($p \leq 0.03$), age of < 70 years ($p < 0.05$), *de novo* AML ($p \leq 0.017$) and CD33(+) antigen ($p \leq 0.021$). The addition of GO to induction therapy ($p \leq 0.011$) and the use of this drug in a lower dose (< 6 mg/m²) ($p \leq 0.03$) also improved patient survival. However, the use of a higher dose of GO (≥ 6 mg/m²) was associated with an increased risk of risk of early death (RR 2.01; $p=0.005$), hepatic-related adverse effects (RR 1.29; $p=0.02$), and a tendency of higher risk for hepatic veno-occlusive disease or sinusoidal obstruction syndrome (RR 1.56; $p=0.072$). **Conclusions.** The obtained results indicate the therapeutic advantages and safety of the use of GO in AML, especially in some subtypes of the disease.

Key words: acute myeloid leukemia; gemtuzumab ozogamicin; response; survival; toxicity; meta-analysis; network meta-analysis.

М.О. Пепенін, Ю.М. Кондрацький, А.В. Городецький, О.Ю. Добржанський

Роль внутрішньочеревної аерозольної хіміотерапії під тиском (PIRAC) у лікуванні перитонеального карциноматозу раку шлунка: систематичний огляд

*Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна**Одержано 25.03.2024**Прийнято до друку 15.04.2024*

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32351

Вступ. Загальна виживаність пацієнтів із вперше діагнованим перитонеальним карциноматозом раку шлунка (ПК РШ) становить 3–6 міс. Сучасні алгоритми лікування рекомендують системну терапію в комбінації з імунно- або таргетною терапією, однак такий підхід виявляється ефективним лише в 14–25% усіх випадків. Для хворих з ПК РШ розроблено та імплементовано методи внутрішньочеревної хіміотерапії, такі як гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy — HIPEC) та нормотермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (Normothermic intraperitoneal chemotherapy — NIPEC). Однак ці методи пов'язані з певними лімітувальними факторами, першим з яких є нерівномірний розподіл діючої речовини в черевній порожнині та її ускладнена експозиція у важкодоступних місцях. Внутрішньочеревну аерозольну хіміотерапію під тиском (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy — PIRAC) розроблено для усунення цих обмежень, тиск карбоперитонеуму та фізичні властивості аерозольної хіміотерапії сприяють більш рівномірному розподілу антинеопластичного агента в черевній порожнині та кращій penetрації пухлинної тканини. Мета дослідження полягає в аналізі ефективності PIRAC як інноваційного методу лікування ПК РШ. Об'єктом дослідження є група пацієнтів з ПК РШ, які отримували лікування з використанням процедури PIRAC. Використані методи дослідження. Систематичний огляд медичних баз даних MEDLINE, Cochrane та Embase з метою збору та аналізу даних про ефективність та безпеку PIRAC. В основних результатах дослідження встановлено, що PIRAC забезпечує збільшення загальної виживаності, зменшення об'єму асцитів та поліпшення якості життя пацієнтів. За допомогою цього методу встановлено потенціал для підвищення загальної виживаності та зниження частоти розвитку ускладнень порівняно з іншими методами внутрішньочеревної хіміотерапії. Повна патологічна відповідь, хоча і була рідкісним явищем, вказує на потенціал PIRAC як ефективного засобу лікування ПК. **Висновки.** PIRAC є ефективним та безпечним методом терапії для пацієнтів з ПК РШ. Рекомендується подальше дослідження PIRAC для визначення оптимальних схем внутрішньочеревної хіміотерапії та оцінки довготривалої ефективності.

Ключові слова: рак шлунка; перитонеальний карциноматоз; внутрішньочеревна хіміотерапія.

ВСТУП

РШ посідає 6-те місце у світі за поширеністю та залишається однією з головних причин смертності пацієнтів від онкологічних захворювань. Згідно з даними GLOBOCAN Cancer Network станом на 2020 р. захворюваність на РШ в Україні становить 6,1–8,5 хворих серед жінок та ≥16,4 серед чоловіків на 100 000 осіб [1]. Відповідно до даних Національного канцер-реєстру України, не дивлячись на зниження показника загальної захворюваності порівняно з 2019 р. (–18,7%), у 2020 р. виявлено 6072 нових випадків захворювання на РШ, з яких 44,8% усіх осіб мали ІV стадію захворювання, а 52,8%, тобто 3206 пацієнтів, не прожили і року від моменту встановлення діагнозу, загальна кількість померлих становила 4580 осіб [2]. Така незатишна статистика зумовлена насамперед відсутністю симптоматики на ранніх стадіях хвороби, її агресивним перебігом, недостатньою обізнаністю населення, відсутністю державних скринінгових програм, реєстрації сучасних препаратів з доведеною ефективністю, безпекою для пацієнта та доказовою базою. Це є дуже значущою соціально-економічною проблемою, яка потребує пошуків шляхів розв'язання, так як віддалені результати лікування все ще залишаються вкрай незадовільними.

Для РШ простежується чітка кореляція між стадією захворювання і загальною виживаністю пацієнтів. Найгіршим прогностичним критерієм перебігу хвороби є віддалене метастазування, яке у 50% випадків трапляється у вигляді ПК. На сьогодні медіана виживаності пацієнтів з вперше діагнованим ПК РШ становить 3–6 міс [3–7].

Сучасними лікувальними протоколами передбачене призначення системної паліативної хіміотерапії пацієнтам у відповідному загальному стані в діапазоні 0–2 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) з додаванням таргетної або імунної терапії в розвинених країнах, в яких відповідні препарати зареєстровані, однак такі схеми мають доволі обмежену ефективність і на лікування відповідає тільки 14–25% усіх випадків [8–10]. Крім того, кишкова непрохідність та асцит, спричинені ПК, значно погіршують якість життя пацієнтів [11]. Застосування системної терапії у зменшенні вираженості симптомів перитонеального карциноматозу не досягло значного успіху. За даними досліджень, основними причинами резистентності ПК до системної терапії є зміни екстрацелюлярної архітектури, асоційовані з мезотеліально-мезенхімальним переходом перитонеальних фібробластів, та знижена перитонеальна васкуляризація [12–14].

У дослідженнях з використанням перитонеального діалізу встановлено, що розмір та гідрофільна природа більшості неопластичних агентів перешкоджає їх трансперитонеальній абсорбції, тим самим підвищуючи концентрацію останніх у черевній порожнині порівняно з плазмою крові [15, 16]. На наступному етапі досліджень, направленому на інтраперитонеальне застосування антинеопластичних лікарських засобів, зафіксовано, що гіпертермія зумовлює цитостатичний ефект [17]. Це відкриття спричинило появу найбільш популярного методу лікування ПК — HIPEC. Найчастіше HIPEC проводиться в комбінації з циторедуктивною хі-

рургією як метод терапії вторинного ПК або первинних злоякісних новоутворень очеревини [18, 19].

Лікарські засоби, у яких не виявлено значних синергічних ефектів з гіпертермічною дією, таких як паклітаксел, застосовують в інший спосіб — NIPEC. На відміну від RIPC, NIPEC проводиться як у комбінації з циторедуктивною хірургією, так і в амбулаторних умовах у якості паліативної терапії для пацієнтів, що не є кандидатами для хірургічного лікування [20].

Однак концентрація антинеопластичного агента в черевній порожнині не являється єдиним критерієм ефективності внутрішньочеревної терапії. Основними лімітуючими факторами NIPEC та RIPC є ускладнена експозиція діючої речовини у важкодоступних місцях, її нерівномірний розподіл та потреба в адекватній циторедукції для забезпечення трансперитонеальної проникності діючої речовини [10].

Адекватна циторедукція, тобто резекція всіх макроскопічних вторинних вогнищ (оцінка повноти циторедукції (Completeness of Cytoreduction — CC) на рівні 0), необхідна для забезпечення ефективної внутрішньочеревної дії антинеопластичного агента [21, 22]. RIPC розроблено для усунення цих обмежень. У доклінічних дослідженнях зафіксовано, що аерозольні частки діючої речовини в RIPC призводять до більш рівномірного розподілу препарату в черевній порожнині порівняно з NIPEC [23, 24].

До додаткових переваг RIPC належать тиск карбоперитонеуму, що забезпечує більшу проникність діючої речовини у вторинні вогнища та більш рівномірний розподіл антинеопластичного агента (рис. 1–2) [25, 26]. Процедура виконується малоінвазивним шляхом, що дозволяє скоротити тривалість перебування пацієнта в стаціонарі, зменшити вираженість болю, асоційованого з хірургічним доступом, та покращити якість життя, при цьому, як правило, хворий продовжує отримувати системну хіміотерапію [27, 28].

МЕТОДИ

Систематичний огляд проведено за допомогою пошуку в базах даних MEDLINE, Cochrane та Embase досліджень, опублікованих до 30 грудня 2023 р., ключові слова пошуку включали такі терміни: «RIPC», «peritoneal carcinomatosis», «gastric cancer».

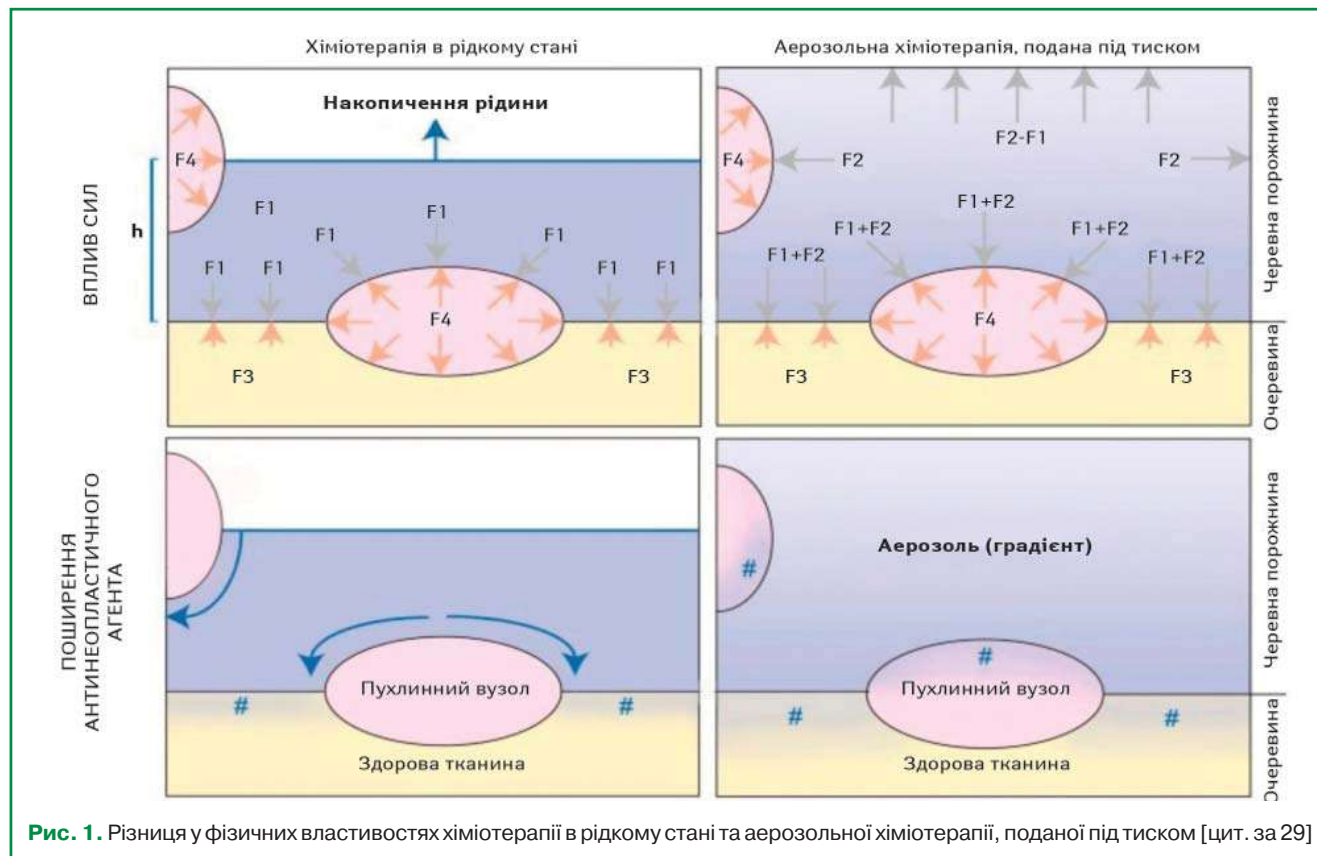
ОБГОВОРЕННЯ

Вибір препаратів

Першими препаратами, використаними для проведення RIPC, були оксаліплатин та комбінація цисплатину і доксорубіцину. Ці хіміопрепарати найчастіше обирали для проведення NIPEC через їх відносно низьку кількість побічних явищ, синергізм з гіпертермією і відсутність специфічності до клітинного циклу пухлини [29].

Дослідження ескалації доз антинеопластичних агентів при RIPC проведено для цисплатину (до 30 мг/м²), доксорубіцину (до 6 мг/м²) та оксаліплатину (до 135 мг/м²), однак більшість клінічних досліджень, що проводяться зараз, використовують більш стандартизовані дозування [30, 31].

Кількість та тяжкість перебігу побічних подій безпосередньо впливають на якість життя пацієнта та його здатність толерувати наступні курси поліхіміотерапії (ПХТ). У більшості досліджень, спрямованих на порівняння оксаліплатину з доксорубіцином у комбінації з цисплатином, звітували про підвищення больових відчуттів після процедури у групі оксаліплатину. За результатами проспективного моноцентрового дослідження RIPC-ORC2 підвищена частота споживання опіоїдних анальгетиків відмічалася у групі оксаліплатину порівняно з доксорубіцином та цисплатином. У ретроспективному дослідженні, спрямованому на визначення ефективності RIPC в лікуванні ПК колоректального раку, встановлено, що помірний та виражений біль з тяжким перебігом після RIPC частіше виявляли в групі оксаліплатину, ніж цисплатину та доксорубіцину. Загрозливим побічним ефектом RIPC, який фіксують лише під час застосування



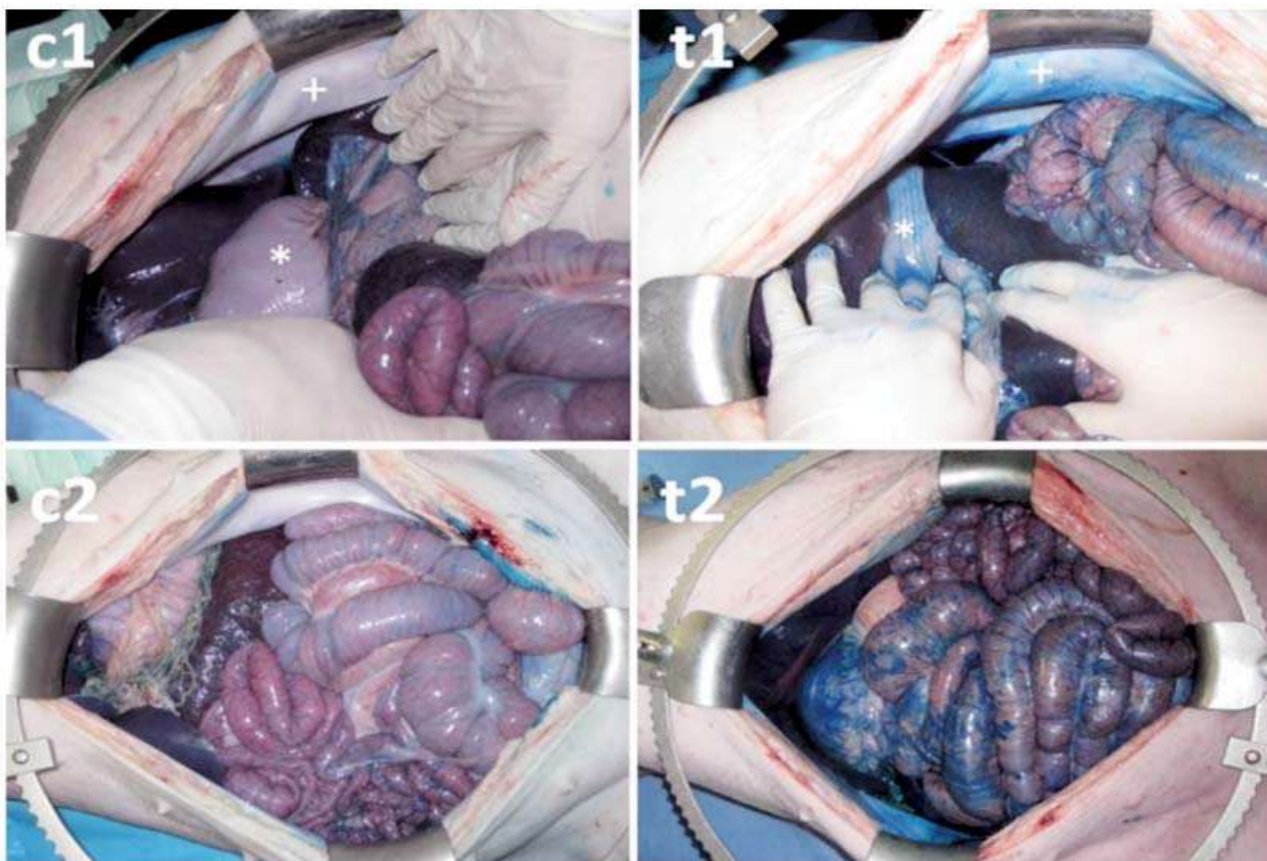


Рис. 2. Розподіл барвника в експериментальній моделі за використання HIPEC (c1, c2) та PIPAC (t1, t2) [цит. за 22]

оксалиплатину, є гострий перитонеальний склероз, що призводить до механічної кишкової непрохідності [29, 32, 53].

Поточні дослідження I фази вивчають застосування НАВ-паклітакселу, іринотекану та імунотерапевтичних лікарських засобів при PIPAC, хоча переважна більшість з них проводяться за межами Європи [33, 34].

У більшості клінічних досліджень, спрямованих на визначення ефективності PIPAC у лікуванні перитонеального карциноматозу РШ, усе ж використана схема доксорубіцин/цисплатин у зв'язку з відносно низьким відсотком побічних явищ та позитивними результатами попередніх досліджень (табл. 1).

Порівняння HIPEC та PIPAC

Спільні характеристики HIPEC і PIPAC включають потребу в операційній та загальній анестезії, хоча тривалість PIPAC коротша. PIPAC як етап операції займає лише 30 хв порівняно з 60–120 хв, потрібними для проведення HIPEC. Хоча внутрішньочеревний тиск, що досягається при проведенні PIPAC, є фактором, що покращує пенетрацію пухлинної тканини, одночасно він підвищує ризик пошкодження тканин. При дослідженні на тваринах, яким виконано накладання товстокишкового анастомозу, PIPAC порівняно з HIPEC мав вищу, хоч і не достовірну частоту неспромож-

ностей анастомозу (37,5% проти 0%, $p=0,20$). Водночас у групі PIPAC відмічене більше споживання їжі і менша втрата маси тіла, що може свідчити про кращу якість життя [35].

Концентрація препарату для PIPAC вища, водночас дозування необхідне для проведення процедури значно нижче порівняно з HIPEC, що призводить до меншої абсорбції антинеопластичних агентів у кровотік і, як наслідок, нижчого відсотка побічних явищ [36]. Хоча техніку виконання лапароскопічної HIPEC у комбінації з циторедукцією опубліковано ще у 2018 р., HIPEC традиційно виконується відкритим шляхом, отже, має вищу тривалість перебування в лікарні та періоду, необхідного для повного відновлення [37]. Загальний рівень ускладнень після HIPEC + CRS (Cytoreductive surgery — циторедуктивна операція) сягає 55%, здебільшого визначається об'ємом CRS, при цьому інфекційні ускладнення становлять значну частину серед загального числа [38]. Тривалість госпіталізації після HIPEC коливається в широкому діапазоні й також асоційована з об'ємом CRS і ступенем ускладнень [39]. Зі свого боку, PIPAC зазвичай потребує перебування в стаціонарі від 1 до 3 дів та навіть може виконуватися в якості амбулаторної процедури, однак дані стосовно використання PIPAC у комбінації з CRS відсутні [32].

Таблиця 1. Поточні клінічні дослідження, присвячені ефективності PIPAC у лікуванні ПК

Номер клінічного дослідження	Локалізація первинного злоякісного новоутворення	Країна	Лікарські засоби, що використовуються при проведенні PIPAC	Схема системної терапії
NCT04913662	Шлунок	Південна Корея	Паклітаксел	FOLFOX
NCT04329494	Шлунок, яєчники, апендикс	США	Доксорубіцин/цисплатин	FOLFOX
NCT05644249	Шлунок	Литва	Доксорубіцин/цисплатин	FOLFOX
NCT03304210	Шлунок, підшлункова залоза, яєчники, грудна залоза	Бельгія	НАВ-паклітаксел	Н/д
NCT05303714	Шлунок	Італія	Доксорубіцин/цисплатин	FOLFOX
NCT05318794	Шлунок	Англія	Доксорубіцин/цисплатин	Н/д

Ускладнення РІРАС

Відсоток ускладнень під час або після проведення РІРАС варіює від 0 до 62% та залежить від ретельності відбору пацієнтів та досвіду центру [31, 36, 40, 41]. Серед ускладнень, асоційованих з проведенням РІРАС, зазначено целюліт, фасцит, кишкова непрохідність, плевральний випіт, флегмона передньої черевної стінки та перфорація стінки порожнистого органа, спричинена виконанням хірургічного доступу, проте ці ускладнення є загальнохірургічними і безпосередньо не пов'язані з процедурою РІРАС [36, 41–43]. Про унікальні тяжкі ускладнення, такі як перитонеальний склероз, повідомлялося рідко і лише після застосування оксаліплатину [31].

Важливо зазначити, що більшість пацієнтів, залучених у ранні дослідження РІРАС, мали поширене метастатичне ураження очеревини, що підвищувало загальний ризик ускладнень. Також слід пам'ятати про анестезіологічні ускладнення, пов'язані з підвищенням внутрішньочеревного тиску та розвитком можливих алергічних реакцій [27, 44]. Подібно до НІРЕС, важливо пам'ятати про потенційні ускладнення, пов'язані з прийомом хімопрепаратів. У доклінічних дослідженнях, проведених на тваринах після застосування високих доз цисплатину, відмічена тяжка форма тубулярного некрозу нирок.

Крім того, повідомлялося про нейтропенію, анемію, панкреатит, трансамініт, нудоту, втому та біль у животі як незначні ускладнення [30, 31, 45].

Предметом дискусії є місце РІРАС у лікуванні пацієнтів з онкопатологією та його комбінації із системною терапією. Більшість досліджень, присвячених РІРАС, проводилися у пацієнтів із прогресуванням метастатичного ураження очеревини на системній хіміотерапії, відповідно ці пацієнти не були визначені як кандидати для CRS/НІРЕС.

Аналогічно дослідженням НІРЕС виник інтерес використання РІРАС у якості профілактичного методу під час радикальних операцій у пацієнтів з підвищеним ризиком перитонеального рецидиву. В одному з таких досліджень, присвяченому РШ, не виявили підвищення частоти розвитку ускладнень у разі додавання профілактичного РІРАС під час гастректомії з лімфаденектомією D2 [45]. Ще одним з можливих методів є проведення РІРАС при неоад'ювантній терапії перед НІРЕС + CRS. Дослідження такої методики охоплювало 406 пацієнтів, яким проводили РІРАС через ПК декількох типів злоякісних новоутворень, 21 пацієнта (5%) визнано кандидатом на проведення CRS/НІРЕС у зв'язку з регресією вторинних вогнищ на тлі проведення РІРАС. У 20 з 21 пацієнтів досягнуто 0–1 бал відповідно до CC score [46].

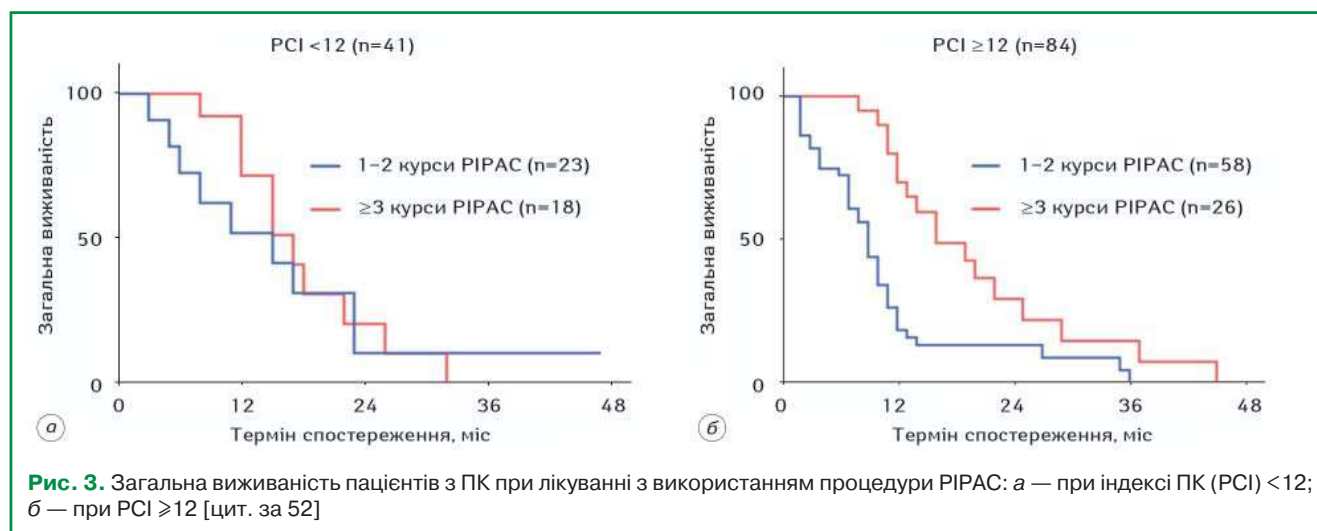
Найвищий показник конверсії після 3 сеансів РІРАС поєднано із системною хіміотерапією на CRS/НІРЕС становив 14%. У 146 пацієнтів у цьому дослідженні середній показник індексу ПК становив 16, а 7-місячна безрецидивна виживаність — 67% [47].

Незалежно від того, чи використовується РІРАС у якості неоад'ювантної, ад'ювантної або паліативної терапії, він є ефективним методом внутрішньочеревної терапії перитонеального карциноматозу різних первинних локалізацій.

РЕЗУЛЬТАТИ

У більшості досліджень РІРАС, які охоплювали пацієнтів з РШ, застосовували комбінацію цисплатину в дозі 7,5 мг/м² і доксорубіцину в дозі 1,5 мг/м². Медіана кількості процедур РІРАС, які отримували пацієнти під час цих досліджень, становила від 1,5 до 3, а медіана PCI в непрофілактичних дослідженнях — від 10 до 20 (рис. 3, 4, табл. 2). Більшість досліджень дозволяли проводити постійну системну хіміотерапію, хоча схему визначено лише в одному дослідженні. Частота ускладнень після РІРАС становила від 0 до 37,5%, а смертність — від 0 до 8,3%. За наявними даними, PRGS (peritoneal regression grading score — оцінка перитонеальної регресії) і загальна виживаність пацієнтів, які пройшли щонайменше 2 курси лікування РІРАС, становили 40–83% і 15–16 міс відповідно. Повна патологічна відповідь була рідкісною, але її зафіксовано у 1 пацієнта в дослідженнях S. Rotolo та співавт. і F. Struller та співавт. [42, 47]. Також виявлено, що PCI не завжди корелює з PRGS [43]. У дослідженні F. Tidadini та співавт. додавання РІРАС збільшило загальну виживаність з моменту встановлення діагнозу ПК (12,8 міс vs 9,1; $p=0,056$) і сприяло зменшенню середньої кількості днів госпіталізації протягом 6 міс після встановлення діагнозу ПК (2 доби vs 11, $p=0,04$) без будь-якого значного збільшення частоти ускладнень ($p=0,62$) [48]. Злоякісний асцит є поширеною проблемою для пацієнтів з ПК РШ. За даними I. Gockel та співавт., стабілізацію або зменшення об'єму асциту встановлено у 79% осіб [49], за даними M. Alyami та співавт., повне зникнення асциту зафіксовано у 50% пацієнтів [50, 51].

Наразі опубліковано лише 1 клінічне дослідження, присвячене профілактичному РІРАС після лапароскопічної гастректомії з лімфаденектомією D2 через пухлини підвищеного ризику (перснеподібноклітинна карцинома/T3+/N+/cyt+). Усі пацієнти, крім одного, отримали неоад'ювантну хіміотерапію, 15 з 21 хворого — ад'ювантну хіміотерапію. Один пацієнт мав позитивні результати цитологічного дослідження змивів з черевної порожнини на початку операції, але жоден з пацієнтів не мав позитивного



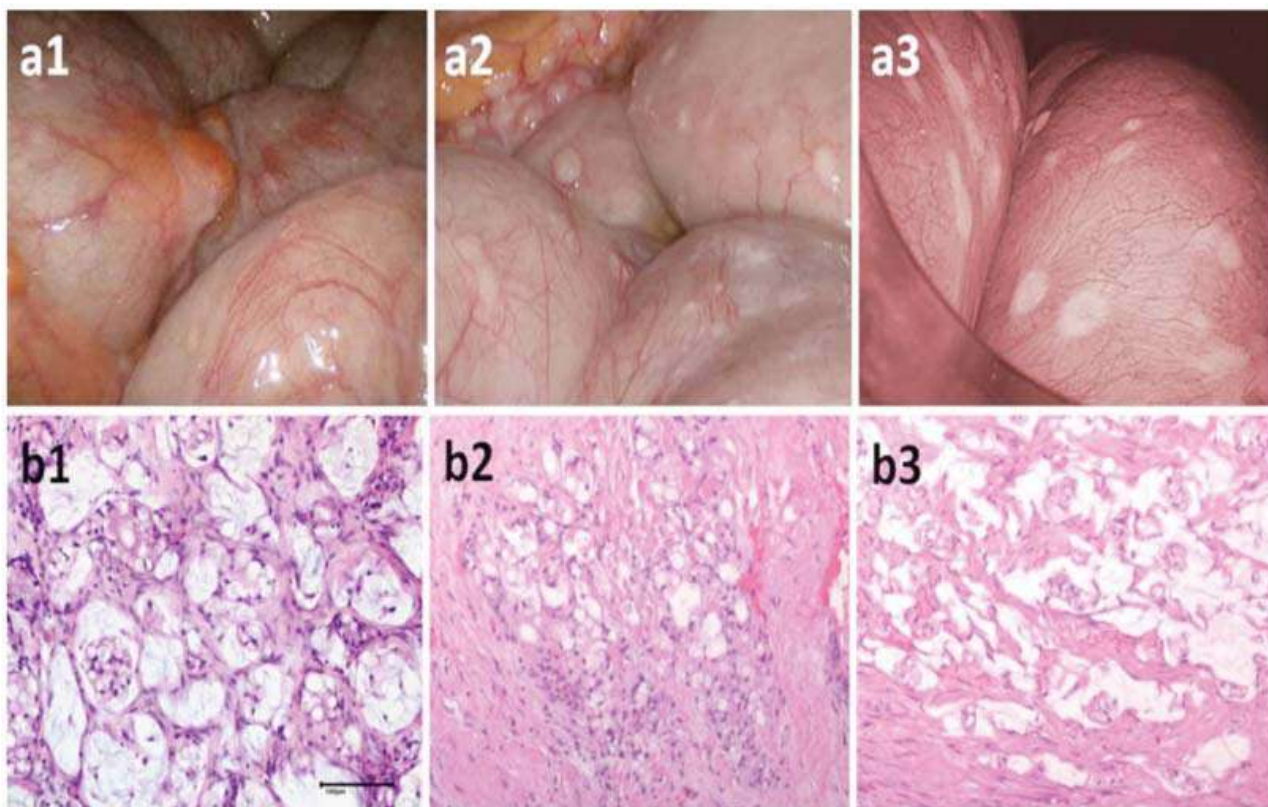


Рис. 4. Макроскопічна та гістологічна відповідь після PIPAC. Перед початком лікування (a1, b1), після першого курсу (a2, b2), після третього курсу гістологічно визначаються великі ділянки пухлини без ознак життєздатності (a3, b3) [цит. за 22]

Таблиця 2. Результати досліджень, присвячених ролі PIPAC у лікуванні РШ

Перший автор, рік публікації	Кількість пацієнтів	Середня кількість процедур	Середній PCI	% PRGS Grade 1/2	OS, міс	Наступна CRS	Середня тривалість госпіталізації, дні	Гострі ускладнення (CTCAE 3+, CD 3+), %
Nadiradze G., 2016 [51]	24	2	16	50,0%	15,4	Н/д	Н/д	37,5
Rotolo S., 2020 [42]	28	2	20	Н/д	12,3	3,5%	2	4,0
Alyami M., 2021 [50]	42	2	17	Н/д	19,1	14,0%	3	3,0
Sindayigaya R., 2022 [52]	131	2	15	73,0%	10	7,0%	5	5,0
Tidadini F., 2022 [48]	17	2	18	Н/д	12,8	11,8%	Н/д	11,8

результату цитологічного дослідження після проведення PIPAC. Ці та вищенаведені дані дозволяють припустити, що PIPAC може проводитися в якості методу конверсії позитивних перитонеальних змивів. Частота ускладнень не відрізнялася від середньої частоти ускладнень після лапароскопічної гастректомії з лімфаденектомією D2. 2 пацієнти (9,5%) мали гострий перебіг ускладнень, серед яких 1 — неспроможність стравохідно-тонкокишкового анастомозу і 1 — неспроможність кукси дванадцятипалої кишки [45]. Серед інших ускладнень траплялися: нейтропенія (4,7%), закреп (4,7%) і помірний біль (42,8%). Загалом, PIPAC поєднано з гастректомією або як самостійна процедура є безпечною і потенційно корисною в лікуванні РШ.

ВИСНОВКИ

ПК РШ — складна проблема, яка потребує персоналізованого та мультидисциплінарного підходу. PIPAC як методика лікування перитонеального карциноматозу потребує більш детального вивчення, але вже може застосовуватися у ретельно відібраних пацієнтів. Не дивлячись на поки що відсутні критерії чіткої селекції пацієнтів для цієї процедури, PIPAC у якості додаткового методу внутрішньочеревної хіміотерапії без підвищеного ризику розвитку хірургічних ускладнень залишається багато-

обіцяючим. Крім того, підвищена проникність пухлинної тканини під дією тиску дозволить розширити вибір хімотерапевтичних препаратів, які можна застосовувати в PIPAC, що може відкрити можливість внутрішньочеревної хіміотерапії для ще більшої групи пацієнтів. Хоча повна відповідь на PIPAC поки що є рідкісним явищем, подовження виживаності з покращенням якості життя є метою, вартою подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., & Bray, F. (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer Today* (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: gco.iarc.who.int/today.
2. Yarema, R., Ohorchak, M., Hyrya, P., Kovalchuk, Y., Safiyan, V., Karelin, I., ... Fetsych, T. (2020). Gastric cancer with peritoneal metastases: Efficiency of standard treatment methods. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(5), 569–581. doi: 10.4251/wjgo.v12.i5.569.
3. Patel, T. H., & Cecchini, M. (2020). Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(9), 70. doi: 10.1007/s11864-020-00774-4. PMID: 32725377.
4. Tan, Z. (2019). Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Medical Science Monitor*, 25, 3537–3541. doi: 10.12659/MSM.916475.
5. Rijken, A., Lurvink, R. J., Luyer, M. D. P., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van Erning, F. N., van Sandick, J. W., & de Hingh, I. H. J. T. (2021). The Burden of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer: A Systematic Review on the Incidence, Risk Factors and Survival. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 4882. doi: 10.3390/jcm10214882.
6. Wang, Z., Chen, J. Q., Liu, J. L., & Tian, L. (2019). Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer: an update. *World Journal of Surgical Oncology*, 17(1), 215. doi: 10.1186/s12957-019-1761-y.
7. Baba, H., Yamamoto, M., Endo, K., Ikeda, Y., Toh, Y., Kohnoe, S., & Okamura, T. (2003). Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 6(1), 45–49. doi:10.1007/s10120-003-0222-y.

8. Ross, P., Nicolson, M., Cunningham, D., Valle, J., Seymour, M., Harper, P., ... Norman, A. (2002). Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), 1996–2004. doi: 10.1200/JCO.2002.08.105.
9. Preusser, P., Wilke, H., Achterath, W., Fink, U., Lenaz, L., Heinicke, A., ... Buente, H. (1989). Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 7(9), 1310–1317. doi: 10.1200/JCO.1989.7.9.1310. PMID: 2671287.
10. Lambert, L. A., & Wiseman, J. (2018). Palliative Management of Peritoneal Metastases. *Annals of Surgery oncology*, 25(8), 2165–2171. doi: 10.1245/s10434-018-6335-7.
11. Bootsma, S., Bijlsma, M. F., & Vermeulen, L. (2023). The molecular biology of peritoneal metastatic disease. *EMBO Molecular Medicine*, 15(3), e15914. doi: 10.15252/emmm.202215914.
12. Sandoval, P., Jiménez-Heffernan, J. A., Rynne-Vidal, Á., Pérez-Lozano, M. L., Gilsanz, Á., Ruiz-Carpio, V., ... López-Cabrera, M. (2013). Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *Journal of Pathology*, 231(4), 517–531. doi: 10.1002/path.4281.
13. Li, J., & Guo, T. (2022). Role of Peritoneal Mesothelial Cells in the Progression of Peritoneal Metastases. *Cancers (Basel)*, 14(12), 2856. doi: 10.3390/cancers14122856.
14. Dedrick, R. L., Myers, C. E., Bungay, P. M., & DeVita, V. T. Jr. (1978). Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treatment Reports*, 62(1), 1–11.
15. Flessner, M. F. (1996). Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(2), 225–233. doi: 10.1681/ASN.V7225. PMID: 8785391.
16. Spratt, J. S., Adcock, R. A., Muskovin, M., Sherrill, W., & McKeown, J. (1980). Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Research*, 40(2), 256–260.
17. Harper, M. M., Kim, J., & Pandalai, P. K. (2022). Current Trends in Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Disease from Appendiceal and Colorectal Malignancies. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2840. doi: 10.3390/jcm11102840.
18. Kusamura, S., Dominique, E., Baratti, D., Younan, R., & Deraco, M. (2008). Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgery oncology*, 98(4), 247–252. doi: 10.1002/jso.21051.
19. Sugarbaker, P. H. (2017). Normothermic intraperitoneal chemotherapy long term (NIPEC-LT) in the management of peritoneal surface malignancy, an overview. *Pleura and Peritoneum*, 2(2), 85–93. doi: 10.1515/pp-2017-0012.
20. Sugarbaker, P. H. (2021). Intraperitoneal paclitaxel: pharmacology, clinical results and future prospects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 12(1), S231–S239. doi: 10.21037/jgo-2020-03.
21. Jacquet, P., & Sugarbaker, P. H. (1996). Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment and Research*, 82, 359–374. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
22. Solass, W., Herbet, A., Schwarz, T., Hetzel, A., Sun, J. S., Dutreix, M., & Reymond, M. A. (2012). Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dba1 in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surgical Endoscopy*, 26(3), 847–852. doi: 10.1007/s00464-011-1964-y.
23. Khosrawipour, V., Khosrawipour, T., Kern, A. J., Osma, A., Kabakci, B., Diaz-Carballo, D., ... Fakhrian, K. (2016). Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(11), 2275–2280. doi: 10.1007/s00432-016-2234-0.
24. Esquis, P., Consolo, D., Magnin, G., Pointaire, P., Moretto, P., Ynsa, M. D., ... Chauffert, B. (2006). High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgery*, 244(1), 106–112. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180691635.5f.
25. Facy, O., Al Samman, S., Magnin, G., Ghiringhelli, F., Ladoire, S., Chauffert, B., ... Ortega-Deballon, P. (2012). High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Annals of Surgery*, 256(6), 1084–1088. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182582b38.
26. Shree, V., Lim, T. J., Lean, L. L., So, B. Y. J., & Kim, G. (2020). Anaesthesia considerations and techniques for Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura and Peritoneum*, 5(4), 20190013. doi: 10.1515/pp-2019-0013.
27. Robella, M., Vaira, M., & De Simone, M. (2016). Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology*, 14, 128. doi: 10.1186/s12957-016-0892-7.
28. Vaira, M., Robella, M., Borsano, A., & De Simone, M. (2016). Single-port access for Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): technique, feasibility and safety. *Pleura and Peritoneum*, 1(4), 217–222. doi: 10.1515/pp-2016-0021.
29. Nadiradze, G., Horvath, P., Sautkin, Y., Archid, R., Weinreich, F. J., König-srainer, A., & Reymond, M. A. (2019). Overcoming Drug Resistance by Taking Advantage of Physical Principles: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Cancers*, 12(11), 34. doi: 10.3390/cancers12010034.
30. Kim, G., Tan, H. L., Sundar, R., Lieske, B., Chee, C. E., Ho, J., ... So, J. B. Y. (2020). PIPAC-0X: A Phase I Study of Oxaliplatin-Based Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy in Patients with Peritoneal Metastases. *Clinical Cancer Research*, 27(7), 1875–1881. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2152.
31. Graversen, M., Detlefsen, S., Pfeiffer, P., Lundell, L., & Mortensen, M. B. (2018). Severe peritoneal sclerosis after repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC OX): report of two cases and literature survey. *Clinical & Experimental Metastasis*, 35(3), 103–108. doi: 10.1007/s10585-018-9895-9.
32. Van De Sande, L., Graversen, M., Hubner, M., Pocard, M., Reymond, M., Vaira, M., ... Ceelen, W. (2018). Intraperitoneal aerosolization of albumin-stabilized paclitaxel nanoparticles (Abraxane™) for peritoneal carcinomatosis — a phase I first-in-human study. *Pleura and Peritoneum*, 3(2), 20180112. doi: 10.1515/pp-2018-0112.
33. Lang, N., Diciala, A., Labidi-Galy, I., Ris, F., Di Marco, M., Mach, N., ... Hubner, M. (2023). Nab-PIPAC: a phase IB study protocol of intraperitoneal cisplatin and nab-paclitaxel administered by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of advanced malignancies confined to the peritoneal cavity. *BMJ Open*, 13(1), e067691. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067691.
34. Tavernier, C., Passot, G., Vassal, O., Allaouchiche, B., Decullier, E., Bakrin, N., ... Kepenekian, V. (2020). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) might increase the risk of anastomotic leakage compared to HIPEC: An experimental study. *Surgical Endoscopy*, 34(7), 2939–2946. doi: 10.1007/s00464-019-07076-3.
35. Giger-Pabst, U., Bucur, P., Roger, S., Falkenstein, T. A., Tabchouri, N., Le Pape, A., ... Ouassii, M. (2019). Comparison of Tissue and Blood Concentrations of Oxaliplatin Administered by Different Modalities of Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgery oncology*, 26, 4445–4451. doi: 10.1245/s10434-019-07695-z.
36. Arjona-Sánchez, Á., Rodríguez-Ortiz, L., Rufián-Peña, S., Sánchez-Hidalgo, J. M., & Briceño-Delgado, J. (2018). Laparoscopic approach in complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy by CO2 closed system in a low grade pseudomyxoma peritonei. *Cirugía Española (Engl. Ed.)*, 96(10), 656–658. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.03.013.
37. Gamboa, A. C., Lee, R. M., Turgeon, M. K., Zaidi, M. Y., Kimbrough, C. W., Grotz, T. E., ... Staley, C. A. (2020). Implications of Postoperative Complications for Survival After Cytoreductive Surgery and HIPEC: A Multi-Institutional Analysis of the US HIPEC Collaborative. *Annals of Surgery oncology*, 27(13), 4980–4995. doi: 10.1245/s10434-020-08843-6.
38. Pillinger, N. L., Koh, C. E., Ansari, N., Munoz, P. A., McNamara, S. G., & Steffens, D. (2022). Preoperative cardiopulmonary exercise testing improves risk assessment of morbidity and length of stay following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia and Intensive Care*, 50(6), 447–456. doi: 10.1177/0310057X211064904.
39. Robella, M., Hubner, M., Sgarbura, O., Reymond, M., Khomiakov, V., di Giorgio, A., ... Vaira, M. (2022). ISSPP PIPAC study group: Feasibility and safety of PIPAC combined with additional surgical procedures: PLUS study. *European Journal of Surgical Oncology*, 48(10), 2212–2217. doi: 10.1016/j.ejso.2022.05.001.
40. Alyami, M., Gagniere, J., Sgarbura, O., Cabelguenne, D., Villeneuve, L., Pezet, D., ... Passot, G. (2017). Multicentric initial experience in the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(11), 2178–2183. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.010.
41. Mehta, S., Kammar, P., Patel, A., Goswami, G., Shaikh, S., Sukumar, V., ... Bhatt, A. (2022). Feasibility and Safety of Taxane-PIPAC in Patients with Peritoneal Malignancies—a Retrospective Bi-institutional Study. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 14(1), 1–9. doi: 10.1007/s13193-022-01641-4.
42. Rotolo, S., Ferracci, F., Santullo, F., Lodoli, C., Inzani, F., Abatini, C., ... Di Giorgio, A. (2020). Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): A case report of a multimodal treatment for peritoneal metastases of pancreatic origin. *International Journal of Surgery Case Reports*, 77S, S75–S78. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.10.054.
43. Graversen, M., Rouvelas, I., Ainsworth, A. P., Bjarnesen, A. P., Detlefsen, S., Ellebaek, S. B., ... Mortensen, M. B. (2023). Feasibility and Safety of Laparoscopic D2 Gastrectomy in Combination with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Gastric Cancer at High Risk of Recurrence—The PIPAC-OPC4 Study. *Annals of Surgery oncology*, 30(7), 4433–4441. doi: 10.1245/s10434-023-13278-w.
44. Robella, M., De Simone, M., Berchiolla, P., Argenziano, M., Borsano, A., Ansari, S., ... Vaira, M. (2021). A Phase I Dose Escalation Study of Oxaliplatin, Cisplatin and Doxorubicin Applied as PIPAC in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Cancers (Basel)*, 13(5), 1060. doi: 10.3390/cancers13051060.
45. Girshally, R., Demtröder, C., Albayrak, N., Zieren, J., Tempfer, C., & Reymond, M. A. (2016). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1), 253. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0.
46. Alyami, M., Mercier, F., Siebert, M., Bonnot, P. E., Laplace, N., Ville-neuve, L., ... Kepenekian, V. (2019). Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(1), 128–133. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.028.
47. Struller, F., Horvath, P., Solass, W., Weinreich, F. J., Strumberg, D., Kokkalis, M. K., ... Reymond, M. A. (2019). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 1758835919846402. doi: 10.1177/1758835919846402.
48. Tadini, F., Abba, J., Quesada, J. L., Baudrant, M., Bonne, A., Foote, A., ... Arvieux, C. (2022). Effect of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 53, 971–979. doi: 10.1007/s12029-021-00698-8.
49. Gockel, I., Jansen-Winkel, B., Haase, L., Rhode, P., Mehdorn, M., Niebisch, S., ... Thieme, R. (2018). Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register Study. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 18(4), 379–391. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e37.
50. Alyami, M., Bonnot, P. E., Mercier, F., Laplace, N., Villeneuve, L., Passot, G., ... Gehen, O. (2021). Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(1), 123–127. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.021.
51. Nadiradze, G., Giger-Pabst, U., Zieren, J., Strumberg, D., Solass, W., & Reymond, M. A. (2016). Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20(2), 367–373. doi: 10.1007/s11605-015-2995-9.
52. Sindayigaya, R., Dogan, C., Demtröder, C. R., Fischer, B., Karam, E., Buggisch, J. R., ... Giger-Pabst, U. (2022). Clinical Outcome for Patients Managed with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin Delivered as Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Unresectable Peritoneal Metastases of Gastric Cancer. *Annals of Surgery oncology*, 29, 112–123. doi: 10.1245/s10434-021-10860-y.
53. Graversen, M., Detlefsen, S., Ainsworth, A. P., Frstrup, C. W., Knudsen, A. O., Pfeiffer, P., ... Mortensen, M. B. (2023). Treatment of Peritoneal Metastasis with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy: Results from the Prospective PIPAC-OPC2 Study. *Annals of Surgery oncology*, 30(5), 2634–2644. doi: 10.1245/s10434-022-13010-0.

The role of intra-abdominal pressurized aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of gastric cancer peritoneal carcinomatosis: a systematic review

M. Pepenin, Y. Kondratskyi, A. Horodetskyi, O. Dobrzhanskyi
Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. Introduction. Patients diagnosed with gastric cancer peritoneal carcinomatosis have an overall survival of 3–6 months. Current treatment algorithms recommend systemic therapy in combination with immunotherapy or targeted therapy; however, this approach proves to be effective in only 14–25% of cases. For patients with gastric cancer peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy methods such as HIPEC and NIPEC have been developed and implemented. However, these methods are associated with certain limiting factors, such as the uneven distribution of the active substance throughout the abdominal cavity and its complicated exposure in hard-to-reach places. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) was developed to eliminate these limitations, where the pressure of the capnoperitoneum and the physical properties of aerosol chemotherapy lead to a more uniform distribution of the active substance in the abdominal cavity and better penetration of tumor tissue. **Objective.** The study aims to analyze the effectiveness of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an innovative method for treating gastric cancer peritoneal carcinomatosis. The study subject is a group of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer who received treatment using the PIPAC

procedure. The research methods included a systematic review of medical databases MEDLINE, Cochrane, and Embase to collect and analyze data on the effectiveness and safety of PIPAC. **Main Findings.** The study's main findings indicated that PIPAC provides an increase in overall survival, reduction in ascites volume, and improvement in the patients quality of life. The method demonstrates potential for increasing overall survival and reducing the frequency of complications compared to other methods of intraperitoneal chemotherapy. Complete pathological response, although a rare occurrence, indicates the potential of PIPAC as an effective treatment for peritoneal carcinomatosis. **Conclusions.** PIPAC is an effective and safe treatment method for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. Further research on PIPAC is recommended to determine the optimal schemes for intraperitoneal chemotherapy and evaluate the long-term effectiveness.

Key words: gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; intra-abdominal chemotherapy.

Адреса для листування:

Пепенін Микита Олексійович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: pepenin95@gmail.com

Correspondence:

Mykyta Pepenin

33/43 Yulii Zdanovskoi Str., Kyiv

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: pepenin95@gmail.com

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

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія при місцево-поширеному раку шийки матки: огляд наукової літератури

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

Одержано 24.05.2024

Прийнято до друку 7.06.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32746

Метою цього огляду є перегляд безпеки та ефективності внутрішньоартеріальної хіміотерапії при місцево-поширеному раку шийки матки як самостійного лікування та в контексті комбінованої терапії в якості неоад'юванту. **Матеріали та методи.** У роботі використовувалися матеріали публікацій Національного центру біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information — NCBI), PubMed, Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), ASCOPubs та дані реєстру клінічних досліджень ClinicalTrials.gov за пошуковими критеріями, що включали ключові слова «внутрішньоартеріальна хіміотерапія», «регіонарна хіміотерапія», «місцево-поширений рак шийки матки». **Результати.** Рак шийки матки — 4-та онкопатологія за поширеністю серед жінок у світі. Хірургічне лікування рекомендоване міжнародними гайдлайнами лише до стадії IB2 включно, тоді як основним методом лікування IB3–IVA стадій визначена хіміопроменева терапія±брахітерапія. З метою пошуку нових терапевтичних підходів для покращення віддалених результатів виживаності та якості життя проведено дослідження, зокрема внутрішньоартеріального введення хіміопрепаратів. Потенційні переваги цієї методики полягають у підвищенні локальної концентрації лікарського засобу та нижчій системній токсичності. Цитотоксичні препарати вводяться в парну маткову артерію з використанням 2 судинних доступів. У наявних публікаціях наведені платиновмісні схеми внутрішньоартеріальної хіміотерапії в неоад'ювантному чи самостійному режимі та вплив такого лікування на частоту відповіді, виживаність та можливість конверсії. Виявлено, що внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів може підвищити частоту відповіді на лікування, зокрема відсоток повних відповідей. У публікаціях часто згадується конверсія. У групах пацієнок, що відповіли на неоад'ювантну внутрішньоартеріальну хіміотерапію та яким проведено операцію, фіксувалося підвищення рівня виживаності, зокрема і порівняно з групами лише променевої терапії, та нижчий ризик розвитку рецидиву. Охарактеризовано потенційну ефективність внутрішньоартеріальної хіміотерапії відносно уражених тазових лімфовузлів та відсутність активності щодо уражених парааортальних лімфовузлів. В одному з досліджень встановлено можливість досягти критеріїв операції зі збереженням фертильності у пацієнок з раком шийки матки IB1 стадії. Профіль токсичності лікування був прийнятним. **Висновки.** Внутрішньоартеріальна хіміотерапія на основі платини має задовільний профіль безпеки та добре переносилася. Методика є перспективною для використання в неоад'ювантному режимі для потенційної конверсії при утрудненому доступі до променевої терапії та в межах подальших клінічних досліджень.

Ключові слова: внутрішньоартеріальна хіміотерапія; регіонарна хіміотерапія; артеріальна інфузія; місцево-поширений рак шийки матки.

169

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Рак шийки матки — 4-та онкопатологія за поширеністю серед жінок у світі. У 2020 році, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), фіксувалося близько 604 000 нових випадків та 342 000 смертей від цієї хвороби, з них більше 90% — у країнах з низьким рівнем вакцинації населення від вірусу папіломи людини, який є основним фактором ризику [1]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2021–2022 роках рак шийки матки посідав 5-те місце у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення (5,4%) та 6-те місце у структурі смертності від таких новоутворень (6,1%) [2]. Лише 43% усіх випадків діагностуються на ранніх стадіях (IA–IB1). Місцево-поширений рак (стадії IB2/IB3–IVA) має значно несприятливіші прогнози, які, незважаючи на досягнення в галузях хірургії та променевої терапії за останні декади, залишаються не-втішними: 5-річний бар'єр виживаності долають лише 59%, тоді як для локалізованих форм цей показник сягає 91% [3]. У пацієнок з цими стадіями хвороби часто розвиваються неодноразові рецидиви у вигляді як локального росту пухлини, так і поширення віддалених метастазів (вірогідність рецидиву протягом 1 року спостереження — 50%, впродовж 2 років — 75% та протягом 5 років — 95%), і ці показники незначно змінилися останнім часом [4–8]. При стадії IB2 хірургічне лікування ще входить до рекомендацій, тоді як основним

методом лікування IB3–IVA стадій визначена хіміопроменева терапія±брахітерапія [9, 10]. Утім, слід також брати до уваги, що в деяких випадках неоперабельних стадій можуть бути виявлені протипоказання до проведення променевої терапії, і тоді класична хіміотерапія стає «варіантом відчаю» із завідомо ще нижчими віддаленими результатами виживаності. Можливим варіантом покращення цієї статистики може стати пошук нових терапевтичних підходів до першого етапу лікування місцево-поширеного раку.

На сьогодні неоад'ювантна хіміотерапія при місцево-поширених процесах не визнана беззаперечним стандартом. У рекомендаціях NCCN такий варіант описаний більше у вигляді інформаційної довідки з посиланням на країни, що розвиваються, оскільки в американській практиці цей підхід не знайшов широкого застосування [9]. У рекомендаціях ESMO допускається, окрім хіміопроменевої терапії, також проведення неоад'ювантної хіміотерапії з подальшим хірургічним лікуванням або опроміненням при IB2/IB3/IB4 стадіях [10]. Але в більшості наявних публікацій початок первинного лікування з неоад'ювантної хіміотерапії розглядається в контексті стадій IB3–IB4, при ускладненому доступі до променевої терапії або в межах клінічних досліджень [11–17].

Відтак питання методів покращення прогнозів для місцево-поширеного раку шийки матки залишається гострим. Одним з варіантів, розглянутих у цьому контексті останніми

десятиріччями, є внутрішньоартеріальне введення цитотоксичних препаратів у неоад'ювантному або самостійному режимі. Потенційні переваги цієї методики полягають у підвищенні локальної концентрації препарату та меншій системній токсичності завдяки ефекту першого проходження (first-pass effect) [18].

ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Головна особливість проведення артеріальної інфузії при пухлинах шийки матки — кровопостачання органа з парної судини, шийково-півової гілки маткової артерії. З огляду на це для проведення артеріальної інфузії використовуються одразу 2 судинних доступи. Під контролем ангиографа катетери одночасно заводяться в праву та ліву маткові судини, а необхідна доза цитотоксичного препарату вводиться паралельно у вигляді однієї половини дози в правій лінії інфузії та другої половини дози — в лівій.

Введення катетера, як правило, відбувається під контролем ангиографа від стегнової артерії за методикою Сельдингера до верхньої сідничної артерії, згодом до внутрішньої клубової та зрештою до маткової. Шляхом введення рентгенконтрастної речовини перевіряється коректність місця знаходження катетера та підтвердження кровопостачання шийки матки, і тільки після цього — інфузія препарату в праву та ліву маткові артерії [19–21]. Наводиться також і суперселективне введення препарату — білатерально в нижню шийкову гілку маткової артерії, судинний доступ та розподіл дози лікарських засобів аналогічно представленому вище [22]. Y. Kaneyasu та співавт. використовували інфузію хіміопрепаратів при першому введенні в маткові артерії білатерально з метою впливу на первинну пухлину, а починаючи з другого введення — у внутрішні клубові артерії білатерально з метою впливу також на тазові лімфовузли [23].

Т. Така та співавт. опублікували дослідження використання нетипового катетера для цієї процедури: подвійного балонного катетера на 4 просвіті (4L-DB). Простір між 2 балонами на кінці катетера дозволяє вводити протипухлинний препарат більш прицільно. Катетер вводиться через стегнову артерію та встановлюється через протилежну внутрішню клубову артерію, кінець — на рівні верхньої сідничної артерії. Завдяки розширенню у внутрішній клубовій артерії 1 балона з центральної, а другого — з периферичної сторони маткової артерії, препарат доставляється через щілину між ними вибірково та не потрапляє в інші артерії (наприклад нижню міхурову, середню прямокишкову, нижню сідничну або затульну артерії) [24].

Що стосується розподілу дози цитотоксичних препаратів, у більшості публікацій наводиться подання половини дози через праву і половини — через ліву маткові артерії. Проте деякі автори фіксують нерівномірний розподіл доз, який визначається попередньо проведеним ядерно-медичним дослідженням кровотоку та виявленням, з якої маткової артерії кровопостачання пухлини більше та на яку має бути спрямована вища концентрація хіміопрепарату для досягнення максимального терапевтичного ефекту [4].

У декількох дослідженнях описано концентрацію певних цитотоксичних препаратів у плазмі крові та тканині пухлини при введенні в маткову артерію. Так, згідно з публікацією N. Nagai та співавт. після інфузії 150 мг карбоплатину середня концентрація препарату на рівні як пухлини в шийці матки, так і інших внутрішніх статевих органів (ендометрію, яєчників, маткових труб) становила 1,77 мкг/г вологої тканини, а рівень загальної концентрації в сироватці крові досягав максимуму через 30 хв і поступово знижувався після цього [25]. У 2009 році цим же дослідником проведено аналогічне вимірювання після внутрішньоартеріальної інфузії 120 мг цисплатину. Середня концентрація препарату на рівні пухлини та внутрішніх статевих органів становила 1,77 мкг/г вологої тканини, на рівні регіонарних лімфовузлів — 1,10–1,48 мкг/г вологої тканини [26].

БЕЗПЕКА ТА УСКЛАДНЕННЯ

Оскільки методика включає в себе інтервенцію (судинний доступ) та введення цитотоксичних препаратів, побічні реакції та ускладнення також можна поділити на 3 групи: пов'язані із судинним доступом, з препаратами та специфічні.

Загалом згідно з даними наукової літератури (окремих досліджень та метааналізу), методика має задовільний профіль безпеки та не зафіксовано значущих відмінностей від внутрішньовенного введення аналогічних препаратів. L. Cheng та співавт. у своєму метааналізі 2020 року зазначають виникнення токсичності III та IV ступенів на рівні 27,2%, при цьому найчастішими побічними явищами виявлені гематологічні: тромбоцитопенія, анемія та лейкопенія [27]. В інших публікаціях кейс-репортів зазначають здебільшого задовільне толерування схем артеріального введення та типовість побічних реакцій для конкретних лікарських засобів, які вводилися.

Ускладнення, пов'язані з катетеризацією маткових артерій саме під час внутрішньоартеріальної хіміотерапії, не охарактеризовані в розглянутих нижче дослідженнях. Проте з причини настороженості та з метою уникнення можливих небажаних подій лікарям слід брати до уваги наступні явища, екстрапольовані з медичної літератури щодо судинних доступів перед емболізацією маткових судин: больовий синдром, кровотеча, інфікування в місці пункції, пошкодження судин або нервів у місці доступу, пошкодження маткової артерії, тромбоз [28–30]. Також у частини пацієнток на тлі внутрішньоартеріальної хіміотерапії можуть розвинути симптоми, аналогічні до постемболізаційного синдрому: гарячка, біль, нудота та блювання, що потребують симптоматичної підтримувальної терапії протизапальними, знеболювальними засобами та регідратацією [31].

Що стосується специфічних ускладнень після проведення методики загалом, Y. Wang та співавт. описують досвід з клінічної практики свого центру: часте виявлення спайок навколо маткової артерії та тканин, оточуючих сечоводи, у пацієнток, які попередньо отримували внутрішньоартеріальну хіміотерапію в комбінації з емболізацією, і ускладнення після хірургічного втручання через це. Однак це явище не було універсальним для всіх пацієнток, які отримали таке комбіноване лікування. Автори припускають: це пов'язано з тим, що таке поєднання використовувалося при більшому місцевому ураженні, а, отже, операція була б технічно складнішою в будь-якому випадку, навіть без застосування передопераційної хіміотерапії [22].

ОГЛЯД ПУБЛІКАЦІЙ

На сьогодні кількість досліджень, присвячених внутрішньоартеріальному введенню хіміопрепаратів при раку шийки матки, на жаль, обмежена. Більшість із них висвітлюють потенціал методики в розрізі неоад'ювантного сетингу з метою зробити хірургічне втручання реальним та підвищити віддалені показники виживаності після операції. Нижче наведено короткий огляд наявних досліджень, під час проведення яких використовувалася артеріальна інфузія, з акцентом на використані препарати.

За узагальненими даними, внутрішньоартеріальна хіміотерапія при новоутвореннях шийки матки підвищує частоту об'єктивної відповіді від 63,6 до 91,7% [19, 32, 33]. За даними метааналізу L. Cheng та співавт. загальна частота клінічної відповіді на неоад'ювантну хіміотерапію, введену внутрішньоартеріально, становила 83,1%, тоді як при введенні внутрішньовенно — 58,5% [27].

Сам підхід внутрішньоартеріального введення цитотоксичних ліків при місцево-поширеній онкопатології шийки матки простежується в науковій літературі з 1960-х років. Перші доповіді про артеріальну неоад'ювантну хіміотерапію при різних типах пухлин опубліковані H.R. Viernan та співавт. [34] і C.T. Klöpp та співавт. [35], обидва у 1950 році, а перша згадка методики в контексті гінекологічних пухлин (шийки матки та піхви)

відбулася в публікації J.K. Cromer та співавт. у 1952 році [36]. D. Cavanagh та співавт. у 1975 році використали технологію артеріальної інфузії та перфузії для 40 пацієнток (оцінено 27) з раком шийки матки, вульви та тіла матки, що не отримували попереднього опромінення. У якості хіміотерапевтичних засобів використано 5-фторурацил, метотрексат, азотистий іприт, цитоксан та вінкрисдин. За їх результатами встановлено медіану виживаності лише 5 міс [37]. С.Р. Mogrowet та співавт. (1977 р.) застосували цю техніку для 20 пацієнток (оцінено 16) з раком шийки матки, але які вже отримали променеву терапію. Застосовано блеоміцин та досягнуто часткової відповіді у 2 осіб, медіана виживаності — 7 міс [38]. S. Lifshitz та співавт. (1978 р.) застосували метотрексат і вінкрисдин для 14 пацієнток, хворих на рак шийки матки і вульви. Виживаність коливалася від 7 до 18 міс, часткової відповіді досягнуто тільки у 1 пацієнтки [39]. K.D. Swenerton та співавт. (1979 р.) пролікували 20 хворих (19 підлягали оцінці) мітоміцином-С, блеоміцином і вінкрисдином, отримали в результаті 3 часткові відповіді [40]. С. Scarabelli та співавт. (1987 р.) застосували пептихіміотерапію, адриаміцин та цисплатин для 25 випадків раку шийки матки, отримавши 2 повні та 19 часткових відповідей [41]. M. Rettenmaier та співавт. (1988 р.) пролікували 12 пацієнтів (9 підлягали оцінці) з використанням безперервного введення цисплатину за допомогою підшкірної помпи. У 5 осіб досягнуто повної відповіді [42]. J.J. Cavanagh та співавт. (1987 р.) застосували цисплатин, блеоміцин та мітоміцин-С з внутрішньовенним болюсним введенням вінкрисдину, з подальшою дистанційною променевою терапією та брахітерапією для 49 пацієнток (46 підлягали оцінці) з прогресуючими гінекологічними новоутвореннями. Досягнуто частоти відповіді на рівні 76%, 5-річної виживаності 30% з медіаною виживаності 18 міс [43].

Одне з ранніх досліджень, що стало відправною точкою та лідером у цитуваннях для подальшого вивчення методики, описане T.J. Patton та співавт. у 1991 р., і в ньому автори розглядали внутрішньоартеріальну хіміотерапію для осіб з плоскоклітинною карциномою шийки матки (ІІВ–ІІІІ стадії, $n=43$) та піхви (ІІ–ІІІ стадії, $n=3$), що були малоймовірними кандидатками на стандартну променеву терапію. Режим хіміотерапії включав від 1 до 3 циклів за наступною схемою: блеоміцин 30 мг/м² внутрішньоартеріально >24 год, цисплатин 100 мг/м² внутрішньоартеріально >24 год, та вінкрисдин 2 мг болюсно в периферичний венозний доступ, а також мітоміцин-С 10 мг/м² внутрішньоартеріально >4 год на 1-му та 3-му циклах. Цикли повторювалися з інтервалом від 3 до 4 тиж, після чого пацієнтки отримували курс променевої терапії на малий таз ≥ 40 Гр протягом 4–6 тиж. Частота об'єктивної відповіді на лікування становила 76%; з 35 осіб, що відповіли на лікування, 24 мали часткову відповідь (52%) та 11 — повну відповідь (24%). У 11 (24%) хворих відмічалася стабілізація хвороби, у 2 (4%) — прогресія. Медіана безрецидивної виживаності становила 7 міс. 5-річна виживаність, розрахована серед усіх пацієнток у дослідженні, становила 30% з медіаною загальної виживаності 18 міс. Варто зазначити, що в дослідженні також зафіксовано 3 випадки смерті, пов'язаної з лікуванням: 1 — через ниркову недостатність, 1 — з причини розвитку масивної емболії легеневої артерії та 1 — унаслідок поєднання блеоміцин-асоційованої легеневої токсичності та сепсису [4].

С. Scarabelli та співавт. (1995 р.) описали внутрішньоартеріальний неоад'ювантний режим уже в контексті конверсії в операбельний стан при ІІІВ–ІІІІ стадіях раку шийки матки, і саме це дослідження стало прикладом та часто цитованим для багатьох подальших досліджень артеріальної інфузії при цьому діагнозі. Автори застосували триплет з фіксованими дозами блеоміцину (2,5 мг), доксорубіцину (10 мг) та цисплатину (20 мг), вводили його шляхом білатеральної інфузії у внутрішню клубову артерію протягом 5 курсів з 4-денними інтервалами між введеннями. З 36 пацієнток вдалося досягти

відповіді на терапію у 33 (5 випадків повної та 28 часткової відповіді), тобто частота загальної відповіді становила 91,7%. Цим хворим виконано радикальну операцію. Розрахункова 5-річна виживаність пацієнтів із повною, частковою відповіддю та стабільним захворюванням становила 100%, 36,2% та 0% відповідно ($p < 0,001$). Клінічна стадія ($p = 0,003$) і відповідь на хіміотерапію ($p < 0,001$) були значущими прогностичними факторами в загальній розрахунковій виживаності. 5-річна актуарна виживаність для пацієнтів зі стадією ІІІВ та ІІІІ становила 66,7% та 0% відповідно [32].

S.Y. Park та співавт. (1995 р.) досягли успішних результатів при використанні внутрішньоартеріальної схеми: мітоміцин-С 10 мг/м², вінкрисдин 1 мг/м² та цисплатин 50 мг/м² (група 1) або 75 мг/м² (група 2) кожні 3 тиж, усього 3 курси. Мітоміцин-С та вінкрисдин вводилися болюсно ручним шприцом, тоді як цисплатин (розведений на 100 мл фізіологічного розчину) — на зовнішній інфузійній pompі протягом 20 хв. У дослідження залучено 21 пацієнтку з раком шийки матки ІІВ стадії, 8 — у групі 1 з дозою цисплатину 50 мг/м², 13 — у групі 2 з дозою 75 мг/м². У результатах отримано середній рівень зменшення об'єму пухлини на 74,2% у групі 1 проти 97,2% у групі 2, що є досить високим для обох груп та, отже, підходу загалом. Що стосується частоти відповіді, у групі 2 з вищою дозою цисплатину встановлено набагато кращі результати: частота клінічної повної відповіді становила 69,2%, патологічної повної відповіді — 46,2%, тоді як у групі 1 таких випадків не зафіксовано зовсім. Для 19 пацієнток (90,5%) стала можливою та виконана радикальна гістеректомія ІІІ типу [44].

J. Kigawa та співавт. (1996 р.) оцінювали вплив неоад'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії на місцево-поширений рак шийки матки порівняно з контрольною групою. Пацієнток зі стадіями хвороби ІІВ–ІІІВ ($N=50$) випадковим чином розподілено на групу інфузії 25 мг/м² цисплатину та 15 мг/м² блеоміцину в загальні клубові артерії білатерально ($n=25$) та групу контролю, що передбачала дистанційну променеву терапію та брахітерапію ($n=25$). У результаті частота загальної відповіді на внутрішньоартеріальну хіміотерапію становила 80,0% (20 пацієнток), з них 18 вдалося провести радикальне хірургічне втручання. 7 пацієнток, які не стали операбельними після завершення хіміотерапії, отримали дистанційну променеву терапію та брахітерапію. 3-річна виживаність у оперованих хворих становила 85,7%, у пацієнток підгрупи неоад'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії та променевої терапії — 42,9%, у контрольній групі — 49,5%. Відтак дослідники підсумовують, що підвищення рівня виживаності відмічено тільки у групі респондерів на внутрішньоартеріальний неоад'ювант, яких вдалося прооперувати, при цьому прогнози щодо неоад'юванту перед опроміненням не покращилися порівняно з лише променевою терапією [45].

У дослідженні R. Fujiwaki та співавт. (1997 р.) для пацієнток з аденокарциномою шийки матки та ендометрію застосований внутрішньоартеріальний дублет цисплатину 70 мг/м² та доксорубіцину 30 мг/м² поєднано з ангіотензином ІІ зі швидкістю 0,67 мг/хв (з метою збільшення кровообігу на рівні пухлини), що вводився загальною тривалістю близько 20 хв. Хіміотерапія проводилася в неоад'ювантному режимі. Автори відмічають недостатньо високий рівень частоти клінічної відповіді у групі аденокарциноми шийки матки — 58,3%, тоді як у попередніх дослідженнях неоад'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії плоскоклітинної карциноми шийки матки цей показник сягав від 76,0 до 92,3% [46].

K. Yokoyama та співавт. (2000 р.) наводять порівняння експериментальної групи внутрішньоартеріальної хіміотерапії та контрольної групи променевої терапії. В експериментальній групі використовувався дублет цисплатину 10 мг (5-хвилинна інфузія) та 5-фторурацилу 2500 мг (10-денна тривала інфузія на 2 інфузоматах) білатерально у внутрішні клубові артерії — з кожного препарату половина дози вводилася в праву артерію, інша половина — в ліву. Цю схему вводили 14 пацієнткам

зі стадіями ІІВ, ІІІВ та ІVА, тоді як у контрольній групі 17 осіб отримували променевою терапією протягом 10 днів. У групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії повна відповідь відмічалася у 3 хворих (21,4%), часткова відповідь — у 9 пацієнток (64,4%), стабілізація — у 1 особи (7,1%) та прогресування — у 1 хворої (7,1%), отже, частота об'єктивної відповіді становила 85,7%. 11 пацієнткам проведено радикальну гістеректомію та встановлено, що внутрішньоартеріальна хіміотерапія виявилася дієвою для уражених тазових лімфовузлів, проте не чинила впливу на парааортальні уражені лімфовузли. У групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії зафіксовано кращі показники виживаності, ніж у групі опромінення: 3-річна — 80% vs 31,7%, $p=0,023$; 4-річна — 60% vs 25,3%, $p=0,044$; розрахункові прогнози за 5-річною виживаністю також підтверджували цю тенденцію — 48% vs 25,3%. Безрецидивна виживаність у внутрішньоартеріальній групі становила 19,3 міс, тоді як у групі опромінення — 14,5 міс [47].

К. Yamakawa та співавт. (2000 р.) у своєму дослідженні застосували внутрішньоартеріально блеоміцин 17,5 мг/м² та мітоміцин-С 7 мг/м², введені впродовж 30 хв, і цисплатин 75 мг/м², введений протягом 2 год на тлі наводнення, у 1-шу добу 21-денних циклів, загальною кількістю від 2 до 4 циклів. Лікування отримали 26 осіб зі стадіями ІВ2–ІІІВ. Загальна частота відповіді на терапію становила 73,1% та охоплювала 7 випадків повної відповіді (26,9%) та 12 випадків часткової відповіді (46,2%). У 7 пацієнток виявлено стабілізацію захворювання (26,9%), жодного випадку прогресування хвороби не зафіксовано. За стадіями хвороби показники відповіді становили 80,0% для стадії ІВ2, 66,7% для ІІ стадії та 73,3% для ІІІ стадії. 15 хворих радикально прооперовано після завершення блоку хіміотерапії (з них 5 — ІВ2 стадії, 4 — ІІ стадії та 6 — ІІІ стадії), іншим 11 проведено променевою терапією. При оцінці результатів виживаності здійснено порівняння з контрольною групою: нерандомізованою когортою зі 120 пацієнток ІВ2–ІІІ стадій, які отримували лікування згідно зі стандартами для своєї стадії. 5-річна виживаність була значно вищою у групі внутрішньоартеріальної хіміотерапії, ніж у контрольній (80,0% проти 59,6%). Що стосується 5-річної виживаності за стадіями, найменший розрив встановлено серед пацієнток ІВ2 стадії (автори припускають, що це пов'язано з маленькою кількістю хворих з цією стадією в обох групах) (80,0% проти 70,0%), проте для ІІ та ІІІ стадій результати більш показові. Так, для ІІ стадії вони становили 83,3 проти 68,1% у досліджуваній та контрольній групах відповідно, для ІІІ стадії — 77,8% проти 49,8%. 5-річна виживаність пацієнток із ІІІ стадією, яким проведено хірургічне лікування після завершення внутрішньоартеріальної хіміотерапії, була вищою за тих, хто залишився неоперабельними та пройшли опромінення, та за групу контролю (100, 63,5 та 49,8% відповідно) [48].

У. Aoki et al та співавт. (2001 р.) описали вплив неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії на аденокарциному шийки матки на локально-поширених стадіях (11 осіб зі стадіями хвороби ІВ–ІІІ). Вони отримували внутрішньоартеріальний дублет з цисплатину 10 мг/добу (30 хв) та цілодобовий 5-фторурацил 250 мг/добу протягом 10 днів. Наведений режим повторювався кожні 3 тиж, пацієнтки отримали від 2 до 3 циклів. З 11 пацієнток часткова відповідь відмічалася у 7 випадках (64%), стабілізація захворювання — у 3 випадках (27%), прогресія хвороби — у 1 випадку (9%). Лікування мало прийнятний профіль токсичності та безпеки (не зафіксовано небажаних явищ ІІІ або ІV ступенів, смертельних випадків). 10 осіб після завершення неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії пройшли послідовно хірургічне та променеове лікування. Автори зазначають потенціал неoad'ювантної схеми щодо зменшення розмірів пухлини, проте гістопатологічні зміни післяопераційного матеріалу, пов'язані з хіміотерапією, були незначно вираженими. Середня виживаність становила

34,7 міс, а 5-річна виживаність — 21,2%, автори оцінюють перевагу у виживаності як неочевидну [49].

У дослідження К. Kobayashi та співавт. (2003 р.) залучено 34 пацієнтки з інвазивним раком шийки матки розміром >4 см від ІІА до ІVВ стадії (віддалені метастази у вульву). До певного моменту незалежно від гістологічного типу пухлини дослідниками використовувалася схема А, що складалася з цисплатину 75 мг/м², мітоміцину-С 7 мг/м² та блеоміцину 17,5 мг/м². Потім вони перейшли до схеми В, яка мала 3 компоненти, однакові для усіх гістологічних типів (цисплатин 70 мг/м², доксорубіцин 60 мг/м², 5-фторурацил 500 мг) та 4-й, що відрізнявся (для плоскоклітинної карциноми — мітоміцин-С 7 мг/м², для неплоскоклітинної карциноми — циклофосамід 20 мг). Кожен з препаратів, окрім цисплатину, розведено на 20 мл фізіологічного розчину та введено артеріальним доступом протягом 10 хв. Цисплатин вводився за допомогою зовнішньої помпи зі швидкістю 10 мл/хв протягом 1–1,5 год. Пацієнтки отримали максимум 3 таких курси з 4-тижневими інтервалами між інфузіями. У результаті клінічну відповідь отримано у 28 хворих (82%). 31 з 49 локалізацій інвазії пухлини в параметрію усунуто. Із 14 хворих із ІІІ стадією 6 (40%) стали операбельними. Загалом прооперовано 19 пацієнток, у 4 випадках — зафіксовано патологічну повну відповідь. Пацієнтки з розмірами первинної пухлини до початку лікування <80 см³ мали набагато кращу розраховану 5-річну безрецидивну виживаність порівняно з тими, у кого ініціальний розмір пухлини був більший за цей показник [19].

Потенціал неoad'ювантної хіміотерапії для стадій ІВ–ІІІВ досліджувався також Т. Saito та співавт. (2004 р.), і серед варіантів шляху введення цитотоксичних лікарських засобів охарактеризований також внутрішньоартеріальний. Автори застосовували схему цисплатин 70 мг/м² у 1-шу добу + аціаціноміцин 30 мг/м² у 1-шу добу + мітоміцин 5 мг/м² у 2-гу та 3-тю добу, що вводилася внутрішньовенно або внутрішньоартеріально кожні 4 тиж, 2 цикли. У групу внутрішньоартеріального введення увійшли 16 пацієнток, у групу внутрішньовенного введення — 12 осіб. Об'єктивну відповідь (повну чи часткову відповідь) на лікування зафіксовано у 75,0% усіх хворих, які отримували препарати внутрішньоартеріально, та у 66,7% пацієнток, які отримували препарати внутрішньовенно [20].

К. Shibata та співавт. (2004 р.) досліджували артеріальну інфузію як складову хіміопроменевої терапії при новоутворенні шийки матки ІВ2–ІІІВ стадій. У якості цитотоксичних агентів застосовували цисплатин 70 мг/м², що вводився або внутрішньовенно, або внутрішньоартеріально протягом 5 хв у ліву та праву маткову артерію у 1-й та 22-й дні, та цілодобова безперервна внутрішньовенна інфузія 5-фторурацилу (700 мг/м² на 1–4 та 22–25 дні). Паралельно пацієнтки проходили дистанційну променевою терапію: 22 фракції на малий таз (разова вогнищева доза (РВД) 1,8 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 39,6 Гр), а також у неоперабельних випадках — вискодозову брахітерапію на точку А по 6 Гр на фракцію, 3 р/тиж до СВД 18–20 Гр. Внутрішньоартеріальне введення цисплатину отримали 14 осіб, внутрішньовенне — 13 хворих та 1 пацієнтка — послідовне поєднання внутрішньоартеріального та внутрішньовенного підходів. З внутрішньоартеріальної групи повної відповіді досягнуто у 12 випадках (85,7%), часткової відповіді — у 2 випадках (14,3%), частота об'єктивної відповіді становила 100%, з внутрішньовенної групи — 3 повні відповіді (23,1%) та 8 часткових відповідей (61,5%) відповідно, частота об'єктивної відповіді — 84,6%. Як можна встановити з порівняння, у внутрішньоартеріальній групі частіше фіксувалася повна відповідь на хіміопроменеове лікування. 13 осіб групи внутрішньоартеріальної хіміотерапії та 6 пацієнток групи внутрішньовенної хіміотерапії прооперовані після завершення хіміопроменевого лікування [21].

У. Kaneyasu (2009 р.) використали внутрішньоартеріальну інфузію в якості радіосенсибілізації під час променевої терапії місцево-поширеної плоскоклітинної карциноми шийки

матки (29 хворих з III стадією). Застосовано цисплатин 100–120 мг (незалежно від площі поверхні тіла (Body Surface Area — BSA)) або карбоплатин 300 мг (незалежно від BSA) у пацієнток з порушенням ниркової функції. Перше введення препарату відбувалося через маткові артерії білатерально, починаючи з другого введення — через внутрішні клубові артерії білатерально з метою впливу на тазові лімфовузли. Лікарські засоби вводили короткою інфузією впродовж 5–10 хв, після чого пацієнток одразу скеровували на променеву терапію. Кратність введення становила 1 р/3–4 тиж, хворі загалом отримали від 2 до 3 внутрішньоартеріальних інфузій на тлі 6–7 тиж дистанційної променевої терапії малого таза (СВД=50 Гр). 5-річна загальна виживаність для осіб із III стадією становила 62%, причино-специфічна виживаність — 70%, безрецидивна виживаність — 89%. Місцеві рецидиви, віддалені метастази та розвиток і того, і іншого становили 7, 38 і 3% відповідно. Також варто виділити 5-річну виживаність на рівні 51% у підгрупі позитивних тазових лімфовузлів, що є відомим фактором підвищеного ризику при цій онкопатології [23].

Y. Wang та співавт. (2011 р.) досліджували вплив неoad'ювантної хіміотерапії на хірургічні ризики та лімфоваскулярну інвазію. Використані схеми були різноманітними: як із застосуванням єдиного агента (найчастіше цисплатину), так і декількох (найчастіше цисплатину + блеоміцину + іфосфаміду, рідше цисплатину + 5-фторурацилу або інших платиновмісних схем). Тим пацієнткам, розміри пухлини яких були значними або відмічалися кровотечі, цисплатин вводився внутрішньоартеріально (у нижхідну шийкову гілку маткової артерії). При особливо масивних вагінальних кровотечах спочатку проводили внутрішньоартеріальну хіміотерапію, після чого доповнювали двосторонньою емболізацією маткової артерії губкою з рідкого желатину для місцевого контролю кровотечі, а пізніше — хворих переводили на внутрішньовенну хіміотерапію. З 68 учасників групи неoad'ювантної хіміотерапії 25 отримували препарати внутрішньовенно, 42 — внутрішньоартеріально (з них 18 — з емболізацією та 24 — без). Авторі дійшли висновку, що ефективність артеріальної інфузії за частотою відповіді була вищою за венозну, при цьому результати не пов'язані з емболізацією маткової артерії або патологоанатомічними ознаками пухлини [22].

У дослідженні H. Wen та співавт. (2012 р.) наводиться порівняння 4 стратегій лікування пухлини шийки матки IB2–IIA стадій. 1 група передбачала проведення лише радикального хірургічного втручання, 2 група — брахітерапію в загальній дозі 15 Гр з подальшим радикальним хірургічним втручанням, 3 група — внутрішньовенну неoad'ювантну хіміотерапію (цисплатин 50 мг/м² + 5-фторурацил 750 мг/м² кожні 14 днів, 2 цикли) з подальшим радикальним хірургічним втручанням, 4 група — внутрішньоартеріальну неoad'ювантну хіміотерапію (цисплатин 50 мг/м² + 5-фторурацил 750 мг/м² кожні 14 днів, 2 цикли) з подальшим радикальним хірургічним втручанням. Серед груп, у яких передбачали неoad'ювантну радіо- або хіміотерапію, когорта внутрішньоартеріальної хіміотерапії продемонструвала найвищий показник частоти клінічної загальної відповіді — 79,3%, тоді як когорти брахітерапії та внутрішньовенної хіміотерапії — 61,3 та 42,9% відповідно. Оцінювалися також показники 3-річної виживаності, у групах неoad'ювантної внутрішньовенної та внутрішньоартеріальної хіміотерапії встановлені кращі результати за неoad'ювантну брахітерапію та лише хірургію, хоча і майже не відрізнялися між собою. Безрецидивна 3-річна виживаність становила 70,7% у групі 1, 66,3% у групі 2, 81,5% у групі 3 та 79,7% у групі 4. Загальна 3-річна виживаність становила 73,3% у групі 1, 68,3% у групі 2, 82,9% у групі 3 та 80,4% у групі 4 [50].

Liu Qi та співавт. (2014 р.) розглядали внутрішньоартеріальну хіміотерапію як можливість досягти критеріїв операції зі збереженням фертильності для пацієнток з раком шийки матки IB1 стадії. За висновками авторів, >25% осіб з новоутворенням шийки матки молодші за 40 років, зі значною

часткою тих, що не народжували. Можливість проведення операції зі збереженням фертильності — радикальної трахелектомії — у таких хворих лімітоване розмірами первинної пухлини, а саме — до 2 см, тоді як більше цілі поділки ризик рецидиву значно зростає. Дослідження базувалося на попередніх даних щодо потенціалу неoad'ювантної внутрішньовенної хіміотерапії зменшити розміри пухлини перед операцією зі збереженням фертильності, тож автори розглянули в цьому розрізі неoad'ювантну внутрішньоартеріальну хіміотерапію. Використовувана схема включала блеоміцин 20 мг/м², цисплатин 80 мг/м² та мітоміцин 10 мг/м², що вводилися в маткові артерії з інтервалом 3 тиж у загальній кількості 2 курсами. У дослідження залучено 7 пацієнток з плоскоклітинною карциномою шийки матки розміром від 2,5 до 4,0 см, у всіх них відмічалася відповідь на лікування (повна або часткова) та усім виконано лапароскопічну радикальну трахелектомію. 4 хворі здійснювали спроби завагітніти після проведеної терапії, двом це вдалося. Після медіани спостереження у 66 міс (діапазон 12–90 міс) у жодної пацієнтки не зафіксовано рецидиву [51].

T. Gui та співавт. (2014 р.) також порівнювали артеріальний та венозний шляхи проведення хіміотерапії. Використано схему цисплатин 70 мг/м² + 5-фторурацил 1000 мг/м² щодня з 1 до 4 дня. Частота відповіді на терапію становила 88,2% в артеріальній групі проти 84,9% у венозній, показник операбельності — 81,4 проти 77,4%. Не виявлено суттєвих відмінностей у токсичності, тривалості операції, крововтраті під час операції та хірургічних ускладненнях між двома групами. В артеріальній групі зафіксований значно нижчий показник інфільтрації параметрію згідно з даними післяопераційних патогістологічних висновків. При цьому не виявлено істотних відмінностей за частотою виявлення метастазів у лімфатичні вузли, внутрішньосудинних пухлинних емболах та позитивному краю на рівні піхви в патогістологічних висновках. Показники рецидивності, розвитку віддалених метастазів і 5-річної виживаності не були суттєво відмінними між двома групами [31].

S. Kanao та співавт. (2017 р.) представили досвід проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії при пухлині шийки матки трьома пацієнткам зі стадіями хвороби IB2–II. Режим введення передбачав цисплатин 70 мг/м² та мітоміцин-С 15 мг/м², введені в маткову артерію з доступом через стегнову артерію за Сельдінгером. Хворі отримали по 2 курси з інтервалом 3–4 тиж, після 2-го курсу через 4–5 тиж виконано оперативні втручання в обсязі радикальної гістеректомії. Авторі наводять задовільне перенесення пацієнтками цього режиму — без серйозних небажаних явищ чи суттєвих ускладнень. Також вони не фіксували жодних доказів рецидиву захворювання протягом періодів спостереження від 41 до 86 міс [52].

T. Тапака та співавт. (2018 р.) порівнюють проведення неoad'ювантної артеріальної хіміотерапії з подальшим хірургічним втручанням з первинною гістеректомією. У якості цитотоксичної схеми застосовано іринотекан 70 мг/м² внутрішньовенно у 1-й та 8-й дні, а також цисплатин 70 мг/м² внутрішньоартеріально з використанням катетера 4L-DB на 2-гу добу 21-денних циклів, усього проведено 2 цикли неoad'ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ). Через 6 тиж після завершення НАПХТ пацієнткам проводили оперативне втручання — радикальну гістеректомію. Усього НАПХТ отримали 94 особи з місцево-поширеним раком шийки матки, первинну гістеректомію проведено 49 хворим. Частота відповіді на НАПХТ, згідно з даними МРТ, становила 92,6%, у 14 пацієнток (14,6%) досягнуто повної патогістологічної відповіді. Група НАПХТ мала вищий рівень безрецидивної виживаності, ніж група первинної гістеректомії ($p=0,02$), однак загальна виживаність суттєво не відрізнялася. Відносний ризик (ВР) рецидиву був вищим у пацієнток з метастазами в лімфатичні вузли (ВР=4,31; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,23–8,43) і нижчим у тих, хто отримав НАПХТ (ВР=0,30; 95% ДІ 0,14–0,68) [24].

Y. Sun та співавт. (2022 р.) ретроспективно порівнювали ефективність неoad'ювантної внутрішньоартеріальної

хіміотерапії порівняно з внутрішньовенною з наступним проведенням хірургічного лікування або конкурентною хіміопроменевою терапією. У дослідженні охоплено 187 осіб з IB3–IIB стадіями онкопатології шийки матки (плоскоклітинна, аденосквамозна карциноми, аденокарцинома), розподілені на 3 групи: 40 пацієнток, проліковані за схемою: неоад'ювантна артеріальна хіміотерапія + операція + післяопераційна променева терапія; 63 хворі, проліковані за схемою: неоад'ювантна венозна хіміотерапія + операція + післяопераційна променева терапія; та 84 особи, що отримали лише конкурентну хіміопроменевою хіміотерапію. У якості хіміотерапевтичних агентів застосовано паклітаксел та препарати платини (цисплатин або лоплатин). Для внутрішньоартеріальної групи охарактеризоване введення платини 80 мг/м² на тлі наводнення фізіологічним розчином та 5% розчином декстози, що починалося за 3 год до внутрішньоартеріальної ін'єкції та отримання витоку сечі >100 мл/год у 24-годинному інтервалі. Дослідники відмічають, що не отримали значущої різниці у 3-річній загальній виживаності (97,5, 95,2, 95,2%), 3-річній безрецидивній виживаності (92,5, 90,5, 89,3%), 5-річній загальній виживаності (94,4, 88,9, 88,9%) та 5-річній безрецидивній виживаності (88,9, 86,1, 80,6%) серед усіх 3 груп. При цьому рівень відповіді на хіміотерапію був вищим у групі внутрішньоартеріальної, ніж внутрішньовенної: 37,5 проти 25,4% відповідно. Крововтрата під час операції була значно меншою у пацієнтів групи, що попередньо отримували внутрішньоартеріальну хіміотерапію, ніж у внутрішньовенній групі (92,13±84,09 мл проти 127,2±82,36 мл відповідно). Тривалість операції у групах внутрішньоартеріальної та внутрішньовенної хіміотерапії суттєво не відрізнялася, також не помічено значних відмінностей у метастатичному ураженні лімфовузлів, інвазії параметрію, лімфоваскулярній інвазії в післяопераційному патологічному матеріалі обох груп неоад'ювантної хіміотерапії [53].

Окремо слід висвітлити деталі метааналізу, проведеного Liu Cheng та співавт. (2020 р.). До розгляду від початку взято 51 дослідження, після фільтру згідно з визначеними дослідниками критеріями включення проаналізовано 3 дослідження за участю 112 пацієнток з місцево-поширеним раком шийки матки (стадії IB–IIB). Внутрішньоартеріальна хіміотерапія у всіх дослідженнях розглядалася в неоад'ювантному сетингу та включала препарати платини. Загальний показник клінічної відповіді становив 71,4%, загальний показник патологічної повної відповіді (Complete Response — CR) становив 11,5%. Загальний рівень токсичності III–IV ступенів становив 27,2%. У внутрішньоартеріальній групі частота відповіді становила 83,1% (CR 22,0%; часткова відповідь (PR) 61,0%), що було значно вище, ніж у внутрішньовенній групі — 58,5% (CR 11,3%; PR 47,2%) ($p=0,01$). Частота патологічної CR становила 15,5% у внутрішньоартеріальній групі, що було вище, ніж 6,5% у внутрішньовенній. Рівень токсичності III–IV ступенів становив 17,2% у внутрішньоартеріальній групі, що було вище, ніж 13,8% у внутрішньовенній. Автори підсумовують, що неоад'ювантна хіміотерапія на основі платини добре переносилася та у хворих відмічалася помірна відповідь. Порівняно з внутрішньовенною неоад'ювантною хіміотерапією, внутрішньоартеріальна неоад'ювантна хіміотерапія мала очевидну перевагу з точки зору клінічної відповіді при збереженні аналогічного рівня токсичності [27].

І наостанок, дослідження, яке не належить безпосередньо до основної теми огляду, проте дотичне до неї, оскільки висвітлює регіонарний підхід та включає також цитотоксичний агент: використання методики TACE при поширеному чи рецидивному раку шийки матки. Y. Bi та співавт. (2021 р.) ретроспективно оцінили результати 16 жінок з онкопатологією шийки матки II–IVA стадій, яким проведено трансартеріальну хіміоемболізацію зі сферами, навантаженими діаміндихлороплатином (хімічна формула препарату цисплатину — цисдіаміндихлороплатин). Отримано 25,0% частоти об'єктивної

відповіді та 100,0% контролю над захворюванням. Медіана загальної виживаності становила 19,1 міс, 1-річна виживаність — 64,9%, 3-річна виживаність — 46,4%. Автори оцінюють методику як ефективну та безпечну для використання при поширеному чи рецидивному раку шийки матки [54].

АКТИВНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснено пошук по базі клінічних досліджень ClinicalTrials.gov за пошуковими критеріями: arterial infusion, arterial chemotherapy, cervical cancer.

Клінічне дослідження фази II/III ZZITICI-004 (ClinicalTrials.gov ID NCT03755739), ініційоване Другою афілійованою лікарнею медичного університету Гуанчжоу (The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University), Китай, досліджує трансартеріальне або внутрішньопухлинне введення чекпойнт-інгібіторів (імунотерапії) поєднано з хіміотерапією при поширених солідних пухлинах, одним з варіантів є новоутворення шийки матки. До критеріїв включення належать гістологічне підтвердження діагнозу, вік старше 18 років, задовільні гематологічні, біохімічні та коагуляційні показники, задовільний загальний стан за ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — Східна кооперативна онкологічна група), щонайменше одне вимірюване вогнище за RECIST 1.1, контроль народжуваності. Критерії виключення охоплюють поганий загальний стан, залучення в інші клінічні дослідження, наявність другої онкопатології, серйозні супутні захворювання або тяжкі ускладнення основного діагнозу. Дизайн дослідження передбачає експериментальну групу з двох підгруп та контрольну. У першій експериментальній підгрупі застосовується чекпойнт-інгібітор пембролізумаб±іпіліумаб, що вводиться в дозі 1–2 мг/кг маси тіла шляхом 10-хвилинної інфузії в артерію через мікропомпу, + хіміотерапія кожні 3 тиж. У другій експериментальній підгрупі застосовується чекпойнт-інгібітор пембролізумаб±іпіліумаб, що вводиться в загальній дозі 150 мг внутрішньопухлинно шляхом тонкогolkової ін'єкції тривалістю 5 хв, + доксорубіцин кожні 3 тиж. У контрольній групі передбачено введення пембролізумабу 2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно впродовж 30 хв + хіміотерапія кожні 3 тиж. Первинними кінцевими точками зазначено загальну виживаність та рівень повної відповіді в межах перших 6 міс лікування. Вторинними кінцевими точками є: безрецидивна виживаність, тривалість ремісії, рівень контролю над онкопатологією, причини смерті (коли застосовувалося). Дослідження розпочалося у 2018 р. та в нього планується залучити 200 пацієнтів, їх підбір наразі триває. Очікуване завершення дослідження — у 2033 році. Проміжні результати чи будь-які інші публікації стосовно дослідження на сьогодні відсутні [55].

Клінічне дослідження фази I/II ZZIC13-015 (ClinicalTrials.gov ID NCT05187338), яке також проводиться у Другій афілійованій лікарні медичного університету Гуанчжоу тією ж групою вчених, вивчає трансартеріальне або внутрішньопухлинне введення триплету чекпойнт-інгібіторів (імунотерапії) при поширених солідних пухлинах, одним з варіантів є новоутворення шийки матки. Критерії включення аналогічні попередньому наведеному дослідженню. У ньому передбачена тільки експериментальна група, розподілена на 3 підгрупи: іпіліумаб + пембролізумаб + дурвалумаб у загальній дозі 1–2 мг/кг маси тіла внутрішньовенно кожні 3 тиж; іпіліумаб + пембролізумаб + дурвалумаб у загальній дозі 1–2 мг/кг маси тіла внутрішньоартеріально через мікропомпу кожні 3 тиж; іпіліумаб + пембролізумаб + дурвалумаб у загальній дозі 50–150 мг внутрішньопухлинно шляхом тонкогolkової ін'єкції кожні 3 тиж. Первинними кінцевими точками зазначено безпечність введення триплету, безрецидивну виживаність, тривалість ремісії, рівень контролю над захворюванням. Вторинною кінцевою точкою є загальна виживаність. Дослідження розпочалося у 2021 році та планує охопити 100 пацієнтів, залучення наразі триває. Очікуване завершення дослідження — у 2025 році. Проміжних результатів чи будь-яких інших публікацій стосовно дослідження на сьогодні немає [56].

ДИСКУСІЯ

Зіставивши дані наявних публікацій, можна зробити висновок, що внутрішньоартеріальна хіміотерапія на основі платини може розглядатися для подальших досліджень завдяки своєму потенціалу. Частота клінічної відповіді на внутрішньоартеріальну хіміотерапію була значно кращою, ніж на внутрішньовенну, також фіксувався вищий відсоток CR. Подібні результати наведені й для хіміопротеневого лікування: у групах, де пацієнтки отримували хіміотерапію внутрішньоартеріально паралельно з опромінюванням, відмічалася вища частота відповіді, зокрема повних відповідей, ніж у групах внутрішньовенного введення радіосенсибілізатора. Досить часто в публікаціях згадується конверсія хворих та можливість проведення радикально операції після внутрішньоартеріального курсу. У групах пацієнток, що відповіли на неoad'ювантну внутрішньоартеріальну хіміотерапію та яким проведено операцію, фіксувалося підвищення рівня виживаності, зокрема і порівняно з групами лише променевої терапії, та нижчий ризик розвитку рецидиву. Дещо кращі результати отримано для плоскоклітинної карциноми, ніж для аденокарциноми, проте це не є абсолютною закономірністю. У деяких публікаціях зазначено активність внутрішньоартеріальної хіміотерапії відносно уражених тазових лімфовузлів та відсутність активності щодо уражених парааортальних лімфовузлів. Також в окремих випадках внутрішньоартеріальну хіміотерапію можна розглядати як можливість досягти критеріїв операції зі збереженням фертильності для осіб з раком шийки матки IB1 стадії. Профіль токсичності лікування був прийнятним — нижчим або однаковим з внутрішньовенною групою (залежно від дослідження). Тільки в одному дослідженні 1991 р. рапортовано про 3 випадки смерті в досліджуваній групі лікування (пацієнтки отримували блеомицин, цисплатин, вінкрисдин та мітоміцин-С): 1 — через ниркову недостатність, 1 — через масивну емболію легеневої артерії та ще 1 — внаслідок поєднання блеомицин-асоційованої легеневої токсичності та сепсису. При цьому варто зазначити, що в протоколі застосовували дозу цисплатину, вищу за середню у зрізі даних (100 мг/м² при найчастіших дозах в інших публікаціях у діапазоні 50–70 мг/м²). Методика є перспективною для використання при утрудненому доступі до променевої терапії, для потенційної конверсії та в межах подальших клінічних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- World Health Organization (2022). *Cervical cancer*. Retrieved from www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.
- Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2023). *Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби*. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. (№ 24). Кропивницький: Поліум.
- National Cancer Institute (2022). *Cancer Stat Facts: Cervical Cancer*. seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html.
- Patton, T. J., Kavanagh, J. J., Delclos, L., Wallace, S., Haynie, T. P., Gershenson, D. M., ... Bass, S. (1991). Five-year survival in patients given intraarterial chemotherapy prior to radiotherapy for advanced squamous carcinoma of the cervix and vagina. *Gynecologic Oncology*, 42, 54–59. doi: 10.1016/0090-8258(91)90230-3.
- Pettersson, F. (1991). *Annual report on the results of treatment in gynecological cancer*. Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics.
- Pettersson, F. (1995). *Annual report on the results of treatment in gynecological cancer FIGO 1994 (22nd)*. Stockholm: Radiumhemmet.
- Benedetti-Panici, P., Scambia, G., Greggi, S., Di Roberto, P., Baiocchi, G., & Mancuso, S. (1988). Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Obstetrics & Gynecology*, 71, 344–348.
- Weiner, S. A., Aristizbal, S., Alberts, D., Survit, E. A., & Deatherage-Deuser, R. N. (1986). A phase II trial of mitomycin, vincristine, bleomycin, and cisplatin (MOBP) as neoadjuvant therapy in high-risk cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 30(1), 1–6. doi: 10.1016/0090-8258(88)90038-8.
- Клінічні рекомендації NCCN (2022). *Рак шийки матки*. Retrieved from www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/Cervical-UK-patient.pdf.
- Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(4), iv72–iv83.
- Gong, L., Lou, J. Y., Wang, P., Zhang, J. W., Liu, H., & Peng, Z. L. (2012). Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2–IIb cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 117(1), 23–26. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.017.

- Eddy, G. L., Bundy, B. N., Creasman, W. T., Spirtos, N. M., Man- nel, R. S., Hannigan, E., & O'Connor, D. (2007). Treatment of «bulky» stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecologic Oncology*, 106(2), 362–369. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.007.
- Rydzewska, L., Tierney, J., Vale, C. L., & Symonds, P. R. (2012). Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD007406. doi: 10.1002/14651858.CD007406.pub3.
- Katsumata, N., Yoshikawa, H., Kobayashi, H., Saito, T., Kuzuya, K., Nakani- shi, T., ... Kamura, T. (2013). Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *British Journal of Cancer*, 108(10), 1957–1963. doi: 10.1038/bjc.2013.179.
- Kim, H. S., Sardi, J. E., Katsumata, N., Ryu, H. S., Nam, J. H., Chung, H. H., ... Kim, J. W. (2013). Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 39(2), 115–124. doi: 10.1016/j.ejso.2012.09.003.
- Kokka, F., Bryant, A., Brockbank, E., Powell, M., & Oram, D. (2015). Hyster- ectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(4), CD010260. doi: 10.1002/14651858.CD010260.pub2.
- Tambara, R., Scambia, G., Di Maio, M., Pisano, C., Barletta, E., Iaf- faio, V. R., & Pignata, S. (2004). The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer Rosa Tambaro. *Critical Reviews in Oncol- ogy/Hematology*, 52(1), 33–44. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.05.003.
- Gonzalez-Garcia, R., Rubio-Correa, I., & Moreno-Garcia, C. (2014). Mas- sive glosso-cervical arteriovenous malformation: the rationale for a challenging surgical resection. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(4), 456–459. doi: 10.4317/jced.51608.
- Kobayashi, K., Furukawa, A., Takahashi, M., & Murata K. (2003). Neoad- juvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 26(3), 234–241. doi: 10.1007/s00270-003-0506-y.
- Saito, T., Takehara, M., Lee, R., Fujimoto, T., Nishimura, M., Tanaka, R., ... Kudo, R. (2004). Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, aclacinomycin A, and mitomycin C for cervical adenocarcinoma—a preliminary study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14(3), 483–490. doi: 10.1111/j.1048-891x.2004.014309.x.
- Shibata, K., Kikkawa, F., Suzuki, Y., Terauchi, M., Kajiyama, H., Ino, K., & Mizutani, S. (2004). Usefulness of preoperative chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 57(2), 93–99. doi: 10.1159/000075385.
- Wang, Y., Wang, G., Wei, L. H., Huang, L. H., Wang, J. L., Wang, S. J., ... Gao, J. (2011). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer reduces surgical risks and lymph-vascular space involvement. *Chinese Journal of Cancer*, 30(9), 645–654. doi: 10.5732/cjc.011.10050.
- Kaneyasu, Y., Nagai, N., Nagata, Y., Hashimoto, Y., Yuki, S., Murakami, Y., ... Ito, K. (2009). Intra-arterial infusion chemotherapy using cisplatin with radiotherapy for Stage IIIb squamous cell carcinoma of the cervix. *International Journal of Radiation Oncology — Biology — Physics*, 75(2), 369–377. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.081.
- Tanaka, T., Terai, Y., Fujiwara, S., Tanaka, Y., Sasaki, H., Tsuneto, S., ... Ohmichi, M. (2018). Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy using an original four-lumen double-balloon catheter for locally advanced uterine cervical cancer. *Oncotarget*, 9(102), 37766–37776. doi: 10.18632/oncotarget.26518.
- Nagai, N., Murakami, T., & Ohama, K. (1994). Distribution of platinum in the female genital tract after intraarterial carboplatin infusion during the operation of uterine cervical cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 21, 1975–1979.
- Nagai, N., Kaneyasu, Y., Komatsu, M., Shiroyama, Y., Oshita, T., Wata- saki, S., & Ito, K. (2009). Distribution of platinum in the female genital tract and efficacy of radiotherapy combined with transcatheter arterial infusion of cisplatin for locally advanced stage IIb carcinoma of the uterine cervix. *Oncology Reports*, 21(3), 585–591.
- Liu, C., Cui, R., Li, M., Feng, Y., Bai, H., & Zhang, Z. (2020). The Safety and Efficacy of Intra-Arterial versus Intravenous Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Evidence-Based Comple- mentary and Alternative Medicine*, 2020, 5023405. doi: 10.1155/2020/5023405.
- Uterine Fibroid Embolization. Retrieved from www.hopkins-medicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/uterine-artery-emboliza- tion/~:text=Possible%20complications%20of%20this%20procedure,puncture%20site%20in%20the%20groin.
- Martin, J., Bhanot, K., & Athreya, S. (2013). Complications and Reinterventions in Uterine Artery Embolization for Symptomatic Uterine Fibroids: A Literature Review and Meta Analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 36(2), 395–402. doi: 10.1007/s00270-012-0505-y.
- Kröncke, T. (2023). An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus. *British Journal of Radiology*, 96(1143), 20220121. doi: 10.1259/bjr.20220121.
- Gui, T., Shen, K., Xiang, Y., Pan, L., Lang, J., Wu, M., ... Yang, J. (2014). Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is bet- ter, intravenous or intra-arterial? *Oncotargets and Therapy*, 7, 2155–2160. doi: 10.2147/OTT.S67633.
- Scarabelli, C., Zarrelli, A., Gallo, A., & Visentin, M. C. (1995). Multi- modal treatment with neoadjuvant intraarterial chemotherapy and radical surgery in patients with stage IIIB–IVA cervical cancer. A preliminary study. *Cancer*, 76(6), 1019–1026.
- Ueda, M., Ueki, K., Kumagai, K., Terai, Y., Kumagai, K., & Ueki, M. (1998). Neoadjuvant intra-arterial infusion chemotherapy induces apoptotic cell death in locally advanced uterine cervical carcinomas. A preliminary report. *International Journal of Gynecological Cancer*, 8(2), 144–149.
- Bierman, H. R., Byron, R. L. Jr., Miller, E. R., & Shimkin, M. B. (1950). Effects of intra-arterial administration of nitrogen mustard. *American Journal of Medicine*, 8(4), 535. doi: 10.1016/0002-9343(50)90263-4.
- Klopp, C. T., Alford, T. C., Bateman, J., Berry, G. N., & Winship, T. (1950). Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl Bis amine hydrochloride: A preliminary report. *Annals of Surgery*, 132(4), 811–832. doi: 10.1097/0000658-195010000-00018.
- Cromer, J. K., Bateman, J. C., Berry, G. N., Kennelly, J. M., Klopp, C. T., & Platt, L. I. (1952). Use of intra-arterial nitrogen mustard therapy in the treatment

of cervical and vaginal cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 63(3), 538–548. doi: 10.1016/0002-9378(52)90068-9.

37. Cavanagh, D., Hovadhanakul, P., & Comas, M. R. (1975). Regional chemotherapy-A comparison of pelvic perfusion and intra-arterial infusion in patients with advanced gynecologic cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 123, 435–441.

38. Morrow, C. P., DiSaia, P. J., Mangan, C. F., & Lagasse, L. D. (1977). Continuous pelvic arterial infusion with bleomycin for squamous carcinoma of the cervix recurrent after irradiation therapy. *Cancer Treatment Reports*, 61, 1403–1405.

39. Lifshitz, S., Railsback, L. D., & Buchsbaum, H. J. (1978). Intraarterial pelvic infusion chemotherapy in advanced gynecologic cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 52(4), 476–480.

40. Swenerton, K. D., Evers, J. A., White, G. W., & Boyers, D. A. (1979). Inter-mittent pelvic infusion with vincristine, bleomycin, and mitomycin C for advanced recurrent carcinoma of the cervix. *Cancer Treatment Reports*, 63, 1379–1381.

41. Scarabelli, C., Tumolo, S., DePaoli, A., Frustaci, S., Campagnutta, E., Morassut, S., ... Lo Re, G. (1987). Intermittent pelvic arterial infusion with petichemio, doxorubicin, and cisplatin for locally advanced and recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 60(1), 25–30. doi: 10.1002/1097-0142(19870701)60:1<25::aid-cnrcr2820600106>3.0.co;2-5.

42. Rettenmaier, M., Moran, M., Ramasinghani, N., Colman, M., Syed, N. A., Puthawala, A., ... DiSaia, P. J. (1988). Treatment of advanced and recurrent squamous carcinoma of the uterine cervix with constant intraarterial infusion of cisplatin. *Cancer*, 61(7), 1301–1303. doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1301::aid-cnrcr2820610704>3.0.co;2-u.

43. Kavanagh, J. J., Delclos, L., & Wallace, S. (1987). Arterial chemotherapy prior to radiotherapy in advanced gynecologic cancer, in Symposium for gynecologic cancer: diagnosis and treatment strategies. University of Texas Press, Houston, 29, 281–284.

44. Park, S. Y., Kim, B. G., Kim, J. H., Lee, J. H., Lee, E. D., Lee, K. H., ... Kim, K. H. (1995). Phase I/II study of neoadjuvant intraarterial chemotherapy with mitomycin-C, vincristine, and cisplatin in patients with stage IIb bulky cervical carcinoma. *Cancer*, 76, 814–823. doi: 10.1002/1097-0142(19950901)76:5<814::aid-cnrcr2820760516>3.0.co;2-r.

45. Kigawa, J., Minagawa, Y., Ishihara, H., Itamochi, H., Kanamori, Y., & Terakawa, N. (1996). The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 255–259. doi: 10.1097/00000421-199606000-00009.

46. Fujiwaki, R., Takahashi, K., & Kitao, M. (1997). Decrease in tumor volume and histologic response to intraarterial neoadjuvant chemotherapy in patients with cervical and endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology*, 65, 258–264. doi: 10.1006/gyno.1997.4638.

47. Tanaka, T., Terai, Y., Fujiwara, S., Tanaka, Y., Sasaki, H., Tsunetoh, S., ... Ohmichi, M. (2018). Neoadjuvant chemotherapy with intra-arterial infusion for advanced cervical cancer. *Oncotarget*, 9(102), 37766–37776. doi: 10.18632/oncotarget.26518.

48. Yamakawa, Y., Fujimura, M., Hidaka, T., Hori, S., & Saito, S. (2000). Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage IB2–IIIB cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 77(2), 264–270. doi: 10.1006/gyno.2000.5730.

49. Aoki, Y., Sato, T., Watanabe, M., Sasaki, M., Tsuneki, I., & Tanaka, K. (2001). Neoadjuvant chemotherapy using low-dose consecutive intraarterial infusions of cisplatin combined with 5-fluorouracil for locally advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology*, 81(3), 496–499. doi: 10.1006/gyno.2001.6195.

50. Wen, H., Wu, X., Li, Z., Wang, H., Zang, R., Sun, M., ... Cai, S. (2012). A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 22(2), 296–302. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823610a1.

51. Lu, Q., Zhang, Y., Wang, S., Guo, S., Guo, H., Zhang, Z., & Liu, C. (2014). Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. *Fertility and Sterility*, 101(3): 812–817. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.001.

52. Kanao, S., Miyatake, T., Naoi, H., Takeda, M., Miyoshi, A., Mimura, M., ... Yokoi, T. (2017). Clinical Efficacy of Intra-Arterial Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics, North America*, 6(2), 37–40. doi.org/10.14740/jcgo435w.

53. Sun, Y., Li, G., Hai, P., Cao, Y., Han, P., Liu, Y., ... Ren, F. (2022). The comparative study for survival outcome of locally advanced cervical cancer treated by neoadjuvant arterial interventional chemotherapy or intravenous chemotherapy followed by surgery or concurrent chemoradiation. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 389. doi: 10.1186/s12957-022-02859-w.

54. Bi, Y., Wang, Y., Zhang, J., Shi, X., Wang, Y., Xu, M., ... Ren, J. (2021). Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer. *Abdominal Radiology (NY)*, 46(12), 5715–5722. doi: 10.1007/s00261-021-03267-6.

55. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03755739 (2023). Retrieved from: clinicaltrials.gov/study/NCT03755739.

56. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05187338 (2023). Retrieved from: clinicaltrials.gov/study/NCT05187338.

Intra-arterial chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a review of the scientific literature

K. Cherchenko, A. Lukashenko, V. Patsko, V. Kostikov, Y. Ostapenko
Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of this review was to evaluate the safety and efficacy of intra-arterial chemotherapy in locally advanced cervical cancer, as monotherapy and as a neoadjuvant treatment. **Materials and methods.** The publications from National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, the European Society for Medical Oncology (ESMO), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ASCOPubs, and the data from ClinicalTrials.gov registry were used, the search criteria included the keywords «intra-arterial chemotherapy», «regional chemotherapy», «locally advanced cervical cancer». **Results.** Cervical cancer is the fourth most common cancer among women in the world. Surgical treatment is recommended by international guidelines only up to and including stage IB2, while chemoradiotherapy±brachytherapy is defined as the main treatment method for stages IB3–IVA. The new trials were conducted to find new therapeutic approaches to improve long-term survival outcomes and quality of life, and one of the approaches investigated was intra-arterial administration of chemotherapy drugs. The potential advantages of this technique are increased local concentration of the drug and lower systemic toxicity. Cytotoxic drugs are administered into the paired uterine artery using two vascular accesses. Available publications describe platinum-containing regimens of intra-arterial chemotherapy in the neoadjuvant or stand-alone setting, the response rates, survival outcomes, and potential for conversion. Intra-arterial chemotherapy has been found to increase response rates, including the percentage of complete responses. Conversion is often mentioned in publications. There was an improvement in survival and lower risk of recurrence for patients who responded to neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and underwent surgery, compared to those who received only radiation therapy. Intra-arterial chemotherapy is potentially effective for metastases in pelvic lymph nodes and potentially ineffective for metastases in para-aortic lymph nodes. One of the studies describes the possibility of achieving criteria for fertility-sparing surgery for patients with stage IB1 cervical cancer. The toxicity profile of the treatment was acceptable. **Conclusions.** Platinum-based intra-arterial chemotherapy has a good safety profile and was well-tolerated. The technique is promising for use in neoadjuvant setting for potential conversion, in situations with difficult access to radiation therapy, and for upcoming investigation in clinical trials.

Key words: intra-arterial chemotherapy; regional chemotherapy; arterial infusion; locally advanced cervical cancer.

Адреса для листування:

Черченко Катерина Дмитрівна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: katernacherchenko.nir@gmail.com

Correspondence:

Kateryna Cherchenko

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: katernacherchenko.nir@gmail.com

О.В. Покітко², О.М. Сулаєва¹, А.О. Машуков^{2,3}, С.В. Мерліч², О.М. Згура², Д.В. Раціборський²,
І.В. Шилін², О.В. Шкурат², В.М. Сирбу², М.А. Петросян², Б.С. Юхимчук², В.В. Брайловська³,
І.Г. Летінський², Б.Ю. Брайловський³

Взаємозв'язок спеціальних молекулярних механізмів при колоректальному раку. Огляд наукової літератури

¹Медична лабораторія CSD LAB, Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради», Одеса, Україна

³Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32793

Сучасна онкологія є цариною, що швидко розвивається, використовує все більш складні й багаторівневі моделі для опису процесів, що відбуваються в пухлині. Від розуміння «простої» колонії злоякісних клітин ми спочатку перейшли до розуміння неоднорідності процесів, що відбуваються в різних її частинах, до усвідомлення значної ролі «зіпсованої» пухлинної генетики. Одним із найбільш яскравих і добре вивчених є генетика колоректального раку (КРР), формуванню якої передують ціла низка подій. Теоретичні моделі, що характеризують появу специфічного онкологічного фенотипу, вважаються доволі добре розробленими. Але, як виявилось, події, що відбуваються у процесі накопичення ознак злоякісного зростання, не мають лінійного характеру. Вони швидше накопичуються паралельно, та це відбувається з різними швидкостями. Зміни накопичуються поступово, а реалізуються стрибкоподібно. Найбільш яскравим прикладом цього, з погляду авторів публікації, є порівняння 2 ліній мутацій: драйверних, що входять у так званий фулл-хаус (Full House; Vogelgram), і, відповідно, набору мутацій, що не входять до нього. До перших належать *APC*, *DCC*, *TP 53*, *KRAS* та гіпометилування ДНК, до других — *PIK3CA*, *BRAF*, *NRAS*, *HER2*, *PTEN*, *STAT3*, *RAF1*. Замість одного, який раніше вважався «провідним» фенотипом — мікросателітної нестабільності (Microsatellite instability — MSI), виступає другий, конкуруючий фенотип метилатора CpG-острівців (CpG island methylator phenotype — CIMP). У цьому огляді ми спробували прояснити спрямованість зазначених тенденцій, усвідомити їхню роль у біології та механізмах розвитку КРР.

Ключові слова: біоінформатика; колоректальний рак; пухлинна генетика; мікросателітна нестабільність; мутаційне навантаження пухлини; мікрооточення; біологія пухлини; пухлинна імуногенність; молекулярні шляхи; фенотип пухлини; інтегроміка; секвенування наступного покоління; мультигеномні панелі.

КРР — гетерогенне захворювання з різними передбачуваними прогностичними біомаркерами [2].

Останніми роками відмічається прогрес у розумінні механізмів його розвитку [4, 7, 20]. Найчастіше ці механізми асоціюються з молекулярними поломками, що виникають у всьому геномі, призводячи до появи майже завжди одних і тих самих сценаріїв (феномен Конрада Уоддінгтона). Коли, незважаючи на існування потенційно нескінченної кількості різноманітних варіантів розвитку подій, щоразу реалізується 2–4 найбільш «біологічно усталених» варіанти. Набір мікроскопічних внутрішньоклітинних поломок, що реалізуються при КРР, у такий спосіб «вмикає» так званий фулл-хаус, і в такому разі йдеться про статистично випадкове «випадання» комбінацій одних і тих же мутацій: *APC*, *DCC*, *TP 53*, *KRAS* та гіпометилування ДНК. Правильний набір цих стійких комбінацій (а точкові мутації, як відомо, повинні відбутися в обох алелях вище наведених генів одночасно) можливий виключно внаслідок ще більш масштабної епігенетичної поломки: розвитку так званої генетичної та/або хромосомної нестабільності; якій, своєю чергою, спочатку передують ще низка деяких базових сценаріїв. КРР проявляє різні основні молекулярні зміни із 2 основними механізмами генетичної нестабільності: хромосомною та MSI [4, 9, 16]. Новоявлена здатність до агрегації «поломок» призводить до збільшення багатогранності ситуації, появи нової біології КРР: модуляції імуногенності, лавиноподібного накопичення помилок — пухлинного мутаційного навантаження (tumor mutation burden — TMB) [25], (хоча частину цих генетичних помилок накопичено «протопухлинною» значно раніше, що й призвело до збігу компонентів пазла фулл-хауса), вторинного мутагенезу. Найбільш імуногенні пухлини пов'язують з іншою, що не входить до Vogelgram [21], мутацією — *BRAF* [5, 19, 23], найменш — з *PIK3CA*. Як і раніше, вважається, що КРР з мутацією *BRAF* (протоонкоген *B-Raf*, серин / треонінова кіназа) має несприятливий прогноз [7, 20]. Кіназа *BRAF* є нижчою в сигнальному каскаді мішенню *KRAS*, що активує шлях MAPK. Ці дві

молекули схильні до мутацій при спорадичних MSI колоректальних карциномах [4, 8], а мутації *BRAF V600E* пов'язані з онкогенними мутаціями *KRAS*. Біологічне значення онкогенної активації *BRAF V600E* для цієї пухлини не встановлене. Мутації *BRAF*, *KRAS* та *PIK3CA* часто виявляються при спорадичному КРР [2, 13, 19, 23]. На відміну від мутацій *KRAS* та *PIK3CA*, мутації *BRAF* пов'язані з новоутвореннями, що несуть CIMP, метилування MLH1 та MSI.

КРР проявляється після накопичення генетичних та епігенетичних змін поряд із мікрооточенням пухлини. Морфологічно ж потенційна здатність пухлини трансформувати власне оточення оцінюється 2 прямими критеріями: наявністю експресії PD-L1 та ступенем її інфільтрації лімфоцитами та макрофагами [3, 15, 16, 20]. Як і 3 непрямими критеріями: наявністю підвищеного показника TMB, а також такими проявами нестабільного генома, що постійно флуктує, як MSI-h і dMMR (хоча деякі і вважають, що це те саме) [8]. Відновлення невідповідності (MMR) / MSI та TMB є «незалежними біомаркерами», які доповнюють один одного для прогнозування ефективності інгібіторів імунних контрольних точок (Immune Checkpoint Inhibitors — ICI). Дослідники все ще прагнуть розробити стратегію, яка поєднує визначення MSI та TMB для КРР в одному аналізі. Метою цього огляду є окреслити різні шляхи колоректального канцерогенезу та надати огляд останніх досягнень у системах молекулярної патологічної класифікації КРР.

Динаміка розвитку наукової ситуації навколо КРР складається з низки смислів. По-перше, КРР розвивається з 2 фенотипів: MSI та мікросателітно стабільного (Microsatellite stability — MSS) варіантів [4, 8]. По-друге, КРР тепер зазвичай розподіляють на проксимальний і дистальний, замість більш раннього детального анатомічного розподілу, який звичайно ж зберігається. Останнім часом багато дослідників намагалися визначити молекулярну гетерогенність цього виду раку вздовж ділянок кишечника. При цьому диференціальні ефекти CIMP та MSI на клінічний результат залежно від локалізації пухлини недостатньо відомі [9, 16].

СТВОРЕННЯ НОВИХ КЛАСИФІКАЦІЙ
ТА ОНОВЛЕННЯ СТАРИХ

N. Papadimitriou та співавт. [18] у дослідженні 2024 р. використовували менделівську рандомізацію (Mendelian Randomization — MR) для вивчення потенційних причинно-наслідкових зв'язків між розмірами тіла (індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії та процентним вмістом жиру в організмі) з рівнем ризику розвитку різних типів КРР за класифікацією Джасса; аналізуючи також MSI — статуси MSI, CIMP, мутації *BRAF* та *KRAS*. Зведені дані молекулярних маркерів отримані від 2 генетичних консорціумів (CCFR, GECCO). Результати: виявлено, що підвищення рівня ІМТ на 1 стандартне відхилення ((СВ) 5,1 кг/м²) підвищує ризик розвитку 1-го типу за Джассом: MSI-високий, CIMP-високий, *BRAF*-мутантний, *KRAS*-дикий тип; та 2-го типу за Джассом: невисокий MSI, високий CIMP, *BRAF*-мутантний, *KRAS*-дикий тип КРР (1-й та 2-й варіанти об'єднані в так званий зубчастий фенотип)). Величина цих асоціацій була сильнішою порівняно з 4-м типом за Джассом: не-MSI-високим, CIMP-низким / негативним, *BRAF*-диким типом, *KRAS*-диким типом КРР (*p*-різниця 0,03 та 0,04 відповідно). Збільшення окружності талії на 1-СВ (13,4 см) підвищувало ризик розвитку синдрому Джасса 3-го типу: без MSI-високого, CIMP-низкого / негативного, *BRAF*-дикого типу та мутації *KRAS*, що було сильніше порівняно з КРР 4-го типу за Джассом (*p*-різниця 0,03). Вищий відсоток тілесного жиру (СВ 8,5%) підвищував ризик розвитку КРР 1-го типу за Джассом (2,59, 95% ДІ: 1,49, 4,48; значення *p*=0,001), що було вищим, ніж при КРР 4-го типу за Джассом (*p*-різниця 0,03). Інтерпретація: розмір тіла був більш тісно пов'язаний із «зубчастим» (1-м та 2-м типами за Джассом) та «альтернативним» (3-м типом за Джассом) шляхами колоректального канцерогенезу порівняно з «традиційним» способом (4-м типом за Джассом). КРР є гетерогенним захворюванням, яке може розвиватися 3 основними способами: звичайним, зубчастим і альтернативним (conventional, serrated, and alternate).

L. Wang та співавт. [24] прагнули з'ясувати, чи відрізняються профілі факторів ризику залежно від молекулярних підтипів, пов'язаних зі шляхами. Досліджувався зв'язок 24 факторів ризику з 4 молекулярними підтипами КРР на основі комбінованого статусу MSI, CIMP та мутацій *BRAF* та *KRAS*. Зібравши дані з 2 великих когорт США, автори використали регресію пропорційних ризиків Коксу, зважену за ймовірністю, для оцінки диференціальних асоціацій між підтипами. Результати: зареєстровано 1175 пацієнтів з КРР з даними про молекулярні підтипи: підтип 1 (*n*=498; традиційний спосіб; не-MSI-високий, CIMP-низкий або негативний, *BRAF*-дикий тип, *KRAS*-дикий тип), підтип 2 (*n*=138; зубчастий спосіб; будь-який статус MSI, CIMP-високий, *BRAF*-мутований, *KRAS*-дикий тип, підтип 3 (*n*=367; альтернативний спосіб; мутований за *KRAS*) та підтип 4 (*n*=172; інші комбінації маркерів). Статистично значущу гетерогенність в асоціаціях з підтипами КРР виявлено для таких факторів, як вік, стать та куріння, при цьому вищий коефіцієнт ризику (risk ratio — RR) фіксувався для підтипу 2, ніж у інших підтипів КРР. Більш сильний зв'язок виявлений для показників ожиріння підтипу 1 у чоловіків та підтипу 3 у жінок, а також для кількох дієтичних факторів з підтипу 1, хоча ці відмінності не досягли статистичної значущості на рівні 0,005. Висновки. Профілі таких факторів ризику, як ожиріння та куріння, можуть відрізнятися для КРР, що виникає різними молекулярними шляхами.

СУЧАСНІ МУЛЬТИГЕНОМНІ ПАНЕЛІ

Відповідні дослідження знайшли через PubMed, обмежені оригінальними дослідженнями, опублікованими за останні 10 років. T. Lawler та співавт. у дослідницькій роботі [12] (2024) виявлено 96 статей, в яких порівнювалася поширеність характеристик КРР, пов'язаних зі смертністю у осіб негроїдної раси з випадками смертей серед осіб європейської раси. Результати: пухлини у осіб негроїдної раси на близько 10% частіше міс-

тять мутації *KRAS*, які призводять до підвищеної смертності та стійкості до інгібування рецепторів епідермального фактора росту. І навпаки, у осіб негроїдної раси ймовірність розвитку пухлин з мутацією *BRAF* на близько 50% нижча і вони трапляються рідше, але аналогічно впливають на смертність і терапевтичну резистентність. Існують менш послідовні докази, що підтверджують відмінності в мутаціях інших онкогенів, включно з *PIK3CA*, *TP53*, *APC*, *NRAS*, *HER2* і *PTEN*, хоча більш високі показники мутацій *PIK3CA* і більш низька поширеність статусу MSI для випадків у осіб негроїдної раси підтверджуються. Хоча в нових даних встановлено, що імунні маркери, які відображають протипухлинний імунітет у мікрооточенні пухлини, можуть бути нижчими у осіб негроїдної раси, недостатньо доказів для оцінки відмінностей в інших нових маркерах, ракових стовбурових клітинах, мікроРНК та узгоджених молекулярних підтипах.

>30% всіх випадків раку у людини зумовлені мутаціями *RAS*, а активуючі мутації *KRAS* наявні у 40% випадків КРР у 2 основних підгрупах: MSS та MSI. У дослідженнях новоутворень, викликаних *RAS*, зафіксовано важливу роль ефекторів *RAS*, *RAF1*, зокрема, *RAF1*, яка може залежати або не залежати від здатності *RAF* активувати модуль *MEK* / *ERK*. У дослідженні C. Dorard [4] в оригінальній дослідницькій роботі (2023) виявлено, що *RAF1*, але не його кіназна активність, відіграє вирішальну роль у проліферації сфероїдів клітинної лінії MSI та MSS, а також органоїдів, отриманих від пацієнта, та незалежно від статусу мутації *KRAS*. Більш того, ми могли б визначити транскриптомний підпис *RAF1*, який включає гени, що зумовлюють активацію *STAT3*, і зафіксувати, що абляція *RAF1* знижує фосфорилування *STAT3* у всіх сфероїдах КРР, що тестуються. Гени, що беруть участь в активації *STAT3*, а також мішені *STAT3*, що сприяють ангіогенезу, також були пригнічені в первинних пухлинах людини, які експресують низькі рівні *RAF1*. У цих результатах встановлено, що *RAF1* може бути привабливою терапевтичною мішенню як MSI, так і MSS КРР незалежно від їх статусу *KRAS*, і підтримують розробку селективних деградаторів *RAF1*, а не інгібіторів *RAF1* для клінічного використання в комбінованій терапії.

Хоча *SHP2* є перспективною мішенню для терапії раку, його зв'язок з вродженою імуносупресією залишається незрозумілим. Щоб розв'язати цю проблему, J. Gao та співавт. [6] у дослідженні (2022) проведено секвенування одноклітинної РНК, щоб вивчити роль *SHP2* у всіх типах клітин з ТМЕ з ксенотрансплантатів МС38 мишей. Виявлено, що внутрішньопухлинні клітини функціонально гетерогенні та значно реагують на *SHP099*, алостеричний інгібітор *SHP2*. Злоякісна «еволюція» пухлинних клітин ефективно зупинена за допомогою *SHP099*. Механістично опосередковану *STING*-*TBK1*-*IRF3* передачу сигналів інтерферону типу І було значно активовано *SHP099* в інфільтрованих мієлоїдних клітинах. Примітно, що у пацієнтів з КРР з фенотипом MSS відмічалася більш виражена інфільтрація макрофагів та більш потужне фосфорилування *SHP2* РНК у макрофагах CD68+, ніж у осіб із підвищеним рівнем MSI, що вказує на потенційну роль макрофагального *SHP2* при ТМЕ. У сукупності за допомогою наших даних розкрито механізм вродженої імуносупресії, опосередкований *SHP2*, який дозволяє припустити, що *SHP2* є перспективною мішенню для імунотерапії раку товстої кишки.

A. Preto та співавт. [19] прагнули вивчити ефекти проліферації та виживаності, індуковані інгібуванням *BRAF* у клітинних лініях MSI, що мають різну генетичну основу (*BRAF* V600E або *KRAS* G13D). Пригнічення *BRAF* у клітинних лініях *BRAF* V600E MSI за допомогою РНК-інтерференції значно інгібувало проліферацію та індукувало апоптоз, як зафіксовано при включенні BrdU та аналізі TUNEL відповідно. Жодних суттєвих відмінностей у проліферації та апоптозі в клітинних лініях, що несуть *KRAS* G13D, після інгібування *BRAF* не відмічалася. Далі проаналізовано молекули, пов'язані з проліферацією (*pERK1/2*, циклін D1, *p27 Kip1*), та молекули,

пов'язані з апоптозом (Bcl-2, Bax, pAkt, pBad, XIAP) у всіх клітинних лініях. Після зниження регуляції BRAF ми виявили більш виражене зниження рівнів фосфорилювання ERK1/2 та експресії цикліну D1 у клітинних лініях з мутацією *BRAF* порівняно з клітинами з мутацією *KRAS*. При інгібуванні BRAF ми також виявили підвищення рівня p27 (Kip1) та більш виражене зниження рівня антиапоптотичного білка Bcl-2, особливо у клітинних лініях із *BRAF* V600E. На закінчення ми встановили, що клітинні лінії KPP, мутантні *MSI KRAS* і *BRAF* по-різному реагують на нокдаун *BRAF*.

КРР ЯК КЛОНДАЙК НОВИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ

Найкраще прогрес у практичному розумінні КРР проявляється у спробах створення нових молекулярних класифікацій, які спираються на яскравість його біології. Нещодавній консорціум «Консенсусні молекулярні підтипи» (Consensus Molecular Subtypes — CMS), що аналізує дані профілю експресії КРР з кількох досліджень, охарактеризував 4 групи CMS: майже всі гіпермутовані види раку *MSI* потрапили до першої категорії CMS1 (*MSI*-імунні, 14%), а інші види раку, *MSS*, розподілені на 3 групи. CMS2 (канонічний, 37%), CMS3 (метаболічний, 13%) та CMS4 (мезенхімальний, 23%) із залишковою некласифікованою групою (змішані ознаки, 13%). Хоча для підтвердження цих двох систем необхідні подальші дослідження, вони можуть бути корисними для дизайну клінічних досліджень і майбутніх рішень про ад'ювантне післяопераційне лікування, особливо для пухлин з агресивними характеристиками або прогнозованою реакцією на блокаду *ICI* [14].

Але на цьому прогрес не зупиняється. Наприклад, існує класифікація Джасса за окремими підтипами КРР, враховуючи всю обговорювану нами сьогодні групу: *MSI*-статус, статус *CIMP*, мутації *BRAF* та *KRAS*. Типи за Джассом наведені нижче. 1-й: *MSI*-високий, *CIMP*-високий, *BRAF*-мутантний, *KRAS*-дикий тип. 2-й тип за Джассом: невисокий *MSI*, високий *CIMP*, *BRAF*-мутантний, *KRAS*-дикий тип КРР. 3-й тип за Джассом: без *MSI*-високого, *CIMP*-низького / негативного, *BRAF*-дикого типу та мутації *KRAS*. 4-й тип за Джассом: не-*MSI*-високий, *CIMP*-низький / негативний, *BRAF*-дикий тип, *KRAS*-дикий тип КРР [18], як йшлося вище.

Нещодавно запропоновано 2 молекулярно-патологічні системи класифікації КРР. Комплексний молекулярний аналіз у межах проекту «Атлас геному раку» (The Cancer Genome Atlas — TCGA) ґрунтується на широкомасштабному дослідженні геномних та транскриптомних характеристик КРР з використанням технологій масивів та секвенування. За цим підходом КРР класифікується на 2 основні групи відповідно до попередніх класифікаційних систем [14]: 1) ~16% гіпермутованих випадків новоутворень або з *MSI* через дефектну репарацію невідповідностей (~13%), або ультрамутованих пухлин з мутаціями, коригуючими ДНК-полімеразу епсилон (~3%); та 2) ~84% негіпермутованих *MSS* новоутворень з високою частотою змін кількості соматичних копій ДНК, в яких встановлено поширені мутації в *APC*, *TP53*, *KRAS*, *SMAD4* та *PIK3CA* [3, 9, 14, 17, 22].

АНАЛІЗ МЕРЕЖІ ВИВАЖЕНОЇ СПІЛЬНОЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ (WEIGHTED GENE COEXPRESSION NETWORK ANALYSIS — WGCNA) ТА ІНТЕГРОМІКА

КРР частково зумовлений порушенням регуляції передачі сигналів Wnt, Ras-Raf-MAPK, TGF- β та PI3K-Akt. Прогресуванню КРР також сприяють молекулярні зміни та гетерогенні, але взаємопов'язані генні мутації, хромосомна нестабільність, транскриптомні підтипи та імунні сигнатури. Геномні зміни прогресування КРР призводять до змін експресії РНК, які підтримують метастазування. Система класифікації на основі РНК, яка використовується для КРР, відома як «Консенсусне молекулярне підтипуння» (Consensus Molecular Subtyping — CMS), як уже наведено вище, має 4 класи. CMS1 має най-

нижчий показник виживаності після рецидиву з 4 фенотипів CMS. Ідентифіковано сигнатури генів та пов'язані з ними кодуючі мРНК, які спільно експресуються під час прогресування КРР CMS1. Використовуючи дані секвенування РНК зі зразків первинної пухлини КРР, отриманих з TCGA, ідентифікували мережі генів спільної експресії, що значно корелюють із прогресуванням CMS1 підтипу. Виявлено, що *CXCL13*, *CXCR5*, *IL10*, *PIK3R5*, *PIK3AP1*, *CCL19* та інші спільно експресовані гени позитивно корелюють з CMS1. Коекспресовані власні генні мережі для CMS1 значно і позитивно корелювали із сигнальними шляхами TNF, Wnt, ERK1 та ERK2, які разом зумовлюють проліферацію та виживаність клітин. Ця мережа також відповідала біологічним характеристикам CMS1, позитивно корелюючи з правосторонніми пухлинами, *MSI*, хемокін-опосередкованими сигнальними шляхами та імунними відповідями. CMS1 також диференційно експресує гени, що беруть участь у передачі сигналів PI3K-Akt. У результатах S.K. Nunez та співавт. [17] встановлено, що генні мережі при КРР пов'язані з онкогенними сигнальними каскадами, активацією клітин та позитивною регуляцією імунних відповідей, що вирізняє CMS1 від інших підтипів КРР.

J.-F. Mosnier та співавт. [13] в оригінальному дослідженні (2022) зробили спробу прокартувати колоректальну карциному зі значною активацією сигнального шляху Wnt для визначення їх клініко-патологічних та молекулярних профілів. Виконане зіставлення ґрунтується на аналізі ієрархічної кластеризації серії з 283 КРР. У роботі представлені дані про гістопатологічні закономірності, імунофенотипову диференціацію, мутації *RAS*, *RAF*, *CTNNB1* і статус *MSI*, пухлино-інфільтрувальних лімфоцитів (tumor-infiltrating lymphocytes — TIL) і генетичної схильності. Експресія бета-катеніну більш ніж у 10% усіх ядер клітин у центрі пухлини є сурогатним маркером значної активації сигнального шляху Wnt. Результати: експресія бета-катеніну в ядрах наявна у 95% всіх випадків КРР; 56% з них відповідали критеріям високого рівня експресії бета-катеніну в ядрах ($\geq 10\%$). Частка бета-катенін-позитивних ядер була значно вищою у пацієнтів більш молодого віку з карциномами прямої кишки та лівою половиною товстої кишки. КРР з підвищеним рівнем експресії бета-катеніну в ядрах перегруповані в 3 кластери: 1) КРР *MSS* без конститутивної активації шляху MAPK, включно з 90% усіх аденокарцином низького ступеня злоякісності, без додаткового уточнення (not otherwise specified — NOS) гістологічної будови, з кишковим диференціюванням без TIL; 2) КРР *MSS* з мутацією *RAS*, зокрема аденокарцинома низького ступеня злоякісності, NOS, з кишковим диференціюванням та муцинозною аденокарциною без TIL; 3) КРР *MSI-H*, включно з КРР з мутацією *BRAF*, що розвиваються зубчастим шляхом, і КРР з мутацією *CTNNB1*, пов'язані із синдромом Лінча.

АЛЕЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС AI ТА КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ

Пухлинна тканина складається з гетерогенної популяції клітин. Т. Sugai та співавт. [22] опублікували роботу (2017), в якій спробували проаналізувати коефіцієнт алельного дисбалансу (Allelic Imbalance — AI), який визначається в ізольованих пухлинних залозах, є хорошим показником гетерогенності пухлини. Однак про зв'язок характеру розвитку AI та *MSI*, що відмічається в більшості випадків КРР, з прогресуванням пухлини раніше не повідомлялося. У цій роботі проаналізовано, чи сприяють генетичні профілі КРР, стратифіковані комбінацією співвідношення AI та *MSI*, і чи пов'язані ці генетичні профілі зі специфічними молекулярними змінами в цьому виді пухлин. Метод виділення крипт використаний для виділення ДНК з пухлин та нормальних залоз, отриманої зі 147 спорадичних КРР. Статуси AI та *MSI* встановлювали за допомогою мікросателітного аналізу на базі ПЛР та стратифікували на основі співвідношення AI та статусу *MSI*. Досліджено статус метилювання ДНК (високий, проміжний та низький, а також

мутації у *KRAS*, *BRAF* та *TP53*). Крім того, імунологічно забарвлювалися маркери муцину. На підставі цього аналізу виділено 4 підгрупи. Підгрупа 1 характеризувалася високим статусом MSI та мутацією *BRAF*; підгрупа 2 була тісно пов'язана з високим співвідношенням AI, яке накопичувалося на ранніх стадіях колоректального канцерогенезу, та мутацією *TP53*; підгрупа 3 пов'язана з низьким співвідношенням AI, що фіксується на пізніших фазах колоректального канцерогенезу, та мутація *KRAS*, а підгрупу 4 визначено як мінорну підгрупу. У цих результатах доведено, що класифікація різних молекулярних профілів надає важливу інформацію про колоректальний канцерогенез.

НАЙБІЛЬШ ПЕРЕДОВИМИ БУЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ПРОВЕДЕНІ ЗА ДОПОМОГОЮ СЕКВЕНУВАННЯ ТРЕТЬОГО ПОКОЛІННЯ ТА РНК-АНАЛІЗУ

Ефективність інгібітора *BRAF* непередбачувана через внутрішню генетичну складність, імунне мікросередовище та частково — через наявність досі невідомих нам причин. Розуміння механізму мутації може допомогти покращити стратегію лікування та подальшого спостереження. У. Huang та співавт. [7] у дослідженні, опублікованому у 2024 р., ретроспективно проаналізували 35 (мутований *BRAF* / дикий тип *BRAF*) KPP у осіб монголоїдної раси та 125 KPP — європеоїдної, які пройшли секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing — NGS). У цьому дослідженні охоплено аналіз спільних мутацій, збагачення шляху Gene Ontology (GO) та Кіотської енциклопедії генів та геномів (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes — KEGG). Результати: у 35 (10,32%) пацієнтів встановлено мутацію *BRAF*, з них 17 хворих проаналізували *BRAF* V600E в лікарні Пекіна. Особи з мутацією *BRAF* мали значний зв'язок з підвищеним пухлинним мутаційним навантаженням (TMB-H) ($p=0,0004$) та високою MSI-H ($p=0,0003$), ніж пацієнти з *BRAF* дикого типу. У 125 хворих європеоїдної раси із KPP із мутацією *BRAF* за MSI, TMB відповідали таким даним у осіб монголоїдної раси. Однак за локалізацією первинної пухлини виявлено значні статистичні відмінності ($p < 0,0001$). Клас 1 частіше траплявся у пацієнтів похилого віку і жінок. Інші клініко-патологічні особливості були значно пов'язані з типом мутації. Водночас у даних зафіксовано, що TMB-H (57,69% проти 11,76%, $p < 0,001$) і MSI-H (28,21% проти 0%, $p < 0,05$) частки мутацій *BRAF* 1-го класу були значно вищими порівняно з класом 3 мутацій *BRAF*. При одночасних онкогенних мутаціях, порівняно з мутацією *BRAF*, що не належить до класу 1, цей клас частіше виявляється разом із мутацією-пасажиром. У даних осіб європеоїдної раси зафіксовані аналогічні результати. Ми також виявили, що мутація класу 1 була взаємовиключною з мутацією *co-KRAS* (гомолог вірусного онкогену саркоми шкура Кірстен) при KPP, а мутація *co-APC* (adenomatous polyposis coli APC-регулятор сигнального шляху Wnt) частіше розвивалася при мутації *BRAF*, що не належить до класу 1. У шляху KEGG виявлено, що менша кількість сигнальних шляхів протораку збагачена класом 1: це додатково підтвердило, що такий тип має вищу туморогенність. Клас 1 має більш високу онкогенність. Нарешті, у прогностичному аналізі зафіксовано, що медіана загальної виживаності становила 19,43 міс у класі 1 проти 47,57 міс у групі, що не належить до класу 1 ($p=0,0002$). У подальшому дослідженні встановлено, що показник медіани загальної виживаності класів 1–3 та класу «НА» (невідомо) становив 19,43, 28,50, 47,57 міс і не досягався ($p=0,0001$) відповідно.

Д. Хіао та співавт. [25] у дослідженні 2021 р. проаналізували за допомогою NGS хірургічні зразки або зразки біопсії, ретроспективно зібрані у пацієнтів з KPP. Імуногістохімія (ІГХ) і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) також використовувалися для визначення MMR/MSI у тих, у кого для цього достатньо тканин. Метод NGS-MSI був перевірений за допомогою ІГХ та ПЛР. Групи MSI-high (MSI-H), як і MSS, додатково стратифіковані на основі TMB з подальшою перевіркою з використанням набору даних TCGA. Імунне мікрооточення оцінювали

для кожної підгрупи за профілем експресії імунних сигнатур. Результати: тканини 430 пацієнтів з KPP проаналізовані з використанням панелі NGS із 381 гена. Зміни у *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* та *HER2* виявлялися значно частіше серед пухлин MSI-H, ніж у пацієнтів із MSS (83,6% проти 58,4%, $p=0,0003$). Підмножина, що складається з 98 пухлин, протестована на MSI/MMR з використанням всіх 3 методів, де NGS виявився на 99,0 і 93,9% точнішим щодо ПЛР та ІГХ відповідно. 4 з 7 дискордантних випадків ІГХ-ПЛР мали низький рівень TMB (1,1–8,1 мутації / Мб) і підтверджено, що за допомогою ІГХ встановлено неправильний діагноз. Цікаво, що 4 із 66 пухлин MSS (за даними NGS) визначені як TMB-high (TMB-H) з використанням порогового значення 29 mut/Mb. Аналогічно 15 із 456 пухлин MSS у когорті TCGA також були TMB-H з пороговим значенням 9 мутацій / Mb. Завдяки експресії імунних сигнатур у підгрупах (MSS-TMB-H, MSI-H-TMB-H та MSS-TMB-L) зафіксовано, що мікрооточення пухлин MSS-TMB-H аналогічне мікрооточенню MSI-H. Пухлини TMB-H значно більш імунореактивні, ніж пухлини MSS-TMB-L, що вказує на те, що MSI поєднано з TMB може бути більш точним, ніж один MSI для прогнозування імунного мікрооточення.

Н. Kubota та співавт. [10] у дослідженні 2020 р. встановили, що молекули мікроРНК (міРНК / світ) відіграють вирішальну роль у прогресуванні різних типів раку, а рівень їхньої експресії часто є важливим діагностичним, прогностичним або тераностичним біомаркером. Метою цього дослідження було оцінити потенціал мікроРНК як прогностичних біомаркерів для пацієнтів з розвиненим KPP. Масиви мікроРНК виконані на зразках KPP, отриманих з пухлин з різним молекулярним статусом (наприклад протоонкоген *KRAS*, протоонкоген *GTPase (KRAS)* / *B-Raf*, серин / треонінова кіназа (*BRAF*) / MSI та їх парні слизової оболонки. У масиві мікроРНК зафіксовано, що міР-31-5p (світ-31) специфічно активується в KPP з мутацією *BRAF* V600E, результати якого підтверджені подальшим аналізом набору даних, отриманих з бази даних TCGA, яка містила інформацію про 170 пацієнтів із KPP, зокрема 51 — з KPP та мутацією *BRAF*. У когорті з 67 хворих з KPP IV стадії у 15 (22%) та 4 (6%) виявлено мутації *KRAS* та *BRAF* V600E відповідно. Оскільки медіана експресії міР-31 становила 3,45 (діапазон 0,004–6330,531), граничне значення обрано рівним 3,5, і всі пухлини розподілені на 2 групи відповідно (висока / низька експресія міР-31). Група з високою експресією міР-31 ($n=33$) значно пов'язана з нижчою смертністю (одномірний $RR=2,12$; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,23–0,95; $p=0,03$) але в ній зафіксовано більш короткий медіанний час виживаності (median survival time (MST) 20,1 міс) порівняно з групою з низькою експресією міР-31 ($n=34$) (MST 38,3 міс; $p=0,03$), що вказує на те, що міР-31 є перспективним прогностичним біомаркером для пацієнтів з розвиненим KPP. Так, проведення функціонального аналізу експресії міР-31 може сприяти розробці нових методів таргетного лікування різних генетичних підтипів KPP.

ІМУНОФЕНОТИПУВАННЯ БУЛО НЕ МЕНШ ЗНАЧУЩЕ, НІЖ NGS

Імунна відповідь має важливе клінічне значення при KPP як щодо сприятливості прогнозу, так і для прогнозу наявності потенційної відповіді на імунотерапію [3, 11, 15, 19, 16, 20]. Клінічна значущість та прогностична цінність TIL як взаємодії між злоякісними клітинами та імунною функцією відомі вже кілька десятиріч. Цей потенціал може бути різним для субпопуляцій Т-лімфоцитів, наділених різними функціями. Хоча щільність TIL є прогностичною та тераностичною при KPP, вплив генетики пухлини на імунобіологію KPP поки не з'ясований. Ідентифікація генетичних факторів, що впливають на імунофенотип пухлини, необхідна для підвищення ефективності підходів стратифікованої імунотерапії. Наявність пухлиноасоційованих імунних клітин допомагає передбачити результат і спрогнозувати виживаність пацієнтів при KPP та інших видах онкопатології. Кількісне визначення клітин

на основі просторового цифрового аналізу зображень підвищує інформативну потужність, що забезпечується особливостями мікрооточення пухлини, та сприяє створенню нових систем прогностичної оцінки.

Дослідження Е. Nazemalhosseini-Mojarad та співавт. [15] проведено у 2019 р. з метою вивчення прогностичної цінності CD8⁺ TIL для виживаності осіб з KPP як незалежного фактора онкогенетичних особливостей пухлини. Проаналізовано 281 зразок тканини, фіксований формаліном та залитий парафіном, у пацієнтів з Ірану з KPP; оцінений щодо клінічних особливостей, включно з локалізацією пухлини, її стадією, ступенем диференціювання і муцинозними характеристиками. Потім з використанням стандартного імуногістохімічного методу автори досліджували зрізи новоутворення, підраховували та ідентифікували CD8⁺ TIL у 2 ділянках пухлини, зокрема внутрішньопухлинний (ITCIL TIL) та стромальний (S TIL). Прогностичне значення CD8⁺ TIL визначалося шляхом порівняння з такими параметрами, як діагностичний вік, стадія пухлини, ад'ювантна терапія, статус MSI, мутації *KRAS* та *BRAF*, сімейний анамнез та рівень виживаності. Результати. Наявність внутрішньопухлинних лімфоцитів, що інфільтрують пухлинні клітини (ITCIL), CD8⁺ лімфоцитів достовірно пов'язана з диференціюванням ($p=0,004$), стадією пухлини, вузла та метастазів (за класифікацією TNM) ($p=0,001$) та MSI ($p=0,05$). Водночас аналіз пацієнтів з KPP, заснований на рівні інфільтрації стромальних інфільтрувальних лімфоцитів (SIL), був статистично пов'язаний з локалізацією ($p=0,002$), стадією за TNM ($p<0,001$), метастазуванням ($p<0,001$) і мутацією 0,001 ($p=0,031$). Крім того, пухлини з більш концентрованим вмістом ITCIL CD8⁺ лімфоцитів мають сприятливий прогноз порівняно з пухлинами зі збідненим або помірним вмістом ITCIL CD8⁺ лімфоцитів.

R. Dienstmann та співавт. [3] у дослідженні 2019 р. провели комплексний ретроспективний біомаркерний аналіз прогностичних маркерів у нелікованих ад'ювантною хіміотерапією (N=1656, хемонаївних) та лікованих (N=980) осіб з KPP II стадії (N=7). Визначено показники CMS та оцінено показники інфільтрації CD8⁺ цитотоксичних лімфоцитів (CytoLym) та рак-асоційованих фібробластів (Cancer-associated Fibroblast — CAF) на основі об'ємних транскриптомів пухлинної тканини (пакети CMSclassifier та MCPcounter R); побудовано стратифіковану багатоваріантну модель Кокса для оцінки безрецидивної виживаності (Disease Free Survival — DFS); розраховано відносну частку пояснених варіацій за кожним маркером: клініко-патологічний (ClinPath), геномний (Gen: мутації *MSI*, *BRAF* та *KRAS*) показники CMS, клітини мікрооточення (MicroCells: CytoLym+CAF). У багатоваріантних моделях лише ClinPath і MicroCells залишалися значущими прогностичними факторами, при цьому показники інфільтрації CytoLym та CAF покращували прогноз виживаності порівняно з іншими маркерами. Пояснена варіація для моделей DFS показників ClinPath, MicroCells, Gen та CMS4 становила 77, 14, 5,3 та 3,7% відповідно на стадії II; і 55,9, 35,1, 4,1 та 0,9% відповідно на III стадії. Пацієнти, чий пухлини мали підвищений рівень CytoLym / низький CAF, мали кращу DFS ніж інші групи. MSS пухлини мали найсильніший сигнал про підвищення результатів з високими показниками CytoLym; а несприятливий прогноз, пов'язаний із високими показниками CAF, обмежений III стадією захворювання.

J.H. Kim та співавт. [9] у дослідженні, опублікованому у 2021 р., провели ретроспективний аналіз 73 первинних тканин MSI-H KPP, щоб охарактеризувати гетерогенні імунні підгрупи. На основі комбінованої імунооцінки TIL та активності третинної лімфоїдної структури (TLS) MSI-H колоректальні карциноми розподілені на підгрупи з високим імунітетом, проміжним імунітетом та низьким імунітетом. З них підгрупи з високим та низьким імунітетом були додатково проаналізовані з використанням секвенування всього екзома та транскриптома. Автори виявили значні відмінності в імунних параметрах між KPP MSI-H і відповідним чином було виконано імунне гру-

пування KPP MSI-H. Щільність TIL та активність TLS у KPP MSI-H з низьким імунітетом порівняні з такими в підгрупі MSS KPP зі зниженим або проміжним імунітетом. Встановлено відмінності між KPP MSI-H осіб з підвищеним та зниженим імунітетом, включно з їх патологічними особливостями (медулярними та муцинозними), геномними змінами (злиттям тирозинкінази проти мутацій *KRAS*) та активованими сигнальними шляхами (пов'язані з імунітетом порівняно з Wnt та Notch передачі сигналів), тоді як не виявлено суттєвих відмінностей у TMB та навантаженні неоантигенів. Зразки KPP осіб зі зниженим імунітетом MSI-H підрозподілені за консенсусним молекулярним підтипом (CMS1 проти CMS3) з різними характеристиками експресії генів (мезенхімальні / стеблеподібні проти епітеліальних / келихоподібних), що вказує на різні механізми ухилення від імунітету. Ангіогенез та CD200 ідентифіковані як потенційні терапевтичні мішені в KPP осіб зі зниженим імунітетом CMS1 та CMS3 MSI-H відповідно.

МУЛЬТИПЛЕКСНА ІМУНОГІСТОХІМІЯ ТА МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ

Використовувалася для оцінки інфільтрації пухлини цитотоксичними Т-клітинами (CD8⁺), клітинами Th₁ (T-bet⁺), Т-регуляторними клітинами (FoxP3⁺), В-клітинами (CD20⁺) та макрофагами (CD68⁺) у когорті з 257 пацієнтів з KPP [5]. Зафіксовано очікуваний зв'язок між вищою інфільтрацією імунних клітин та MSI. Крім того, якщо в пухлинах з мутацією *BRAF* встановлено підвищену інфільтрацію імунних клітин порівняно з пухлинами дикого типу *BRAF*, то протилежне відмічалось для пухлин з мутацією *KRAS*, причому відмінності були найбільш помітними для цитотоксичних Т-клітин і клітин Th₁. Протилежні зв'язки мутацій *BRAF* та *KRAS* з інфільтрацією пухлини цитотоксичними Т-клітинами підтверджені на незалежній когорті з 608 хворих із KPP. Позитивну прогностичну значущість цитотоксичних Т-клітин виявлено у KPP дикого типу, а також у KPP з мутаціями *KRAS* та *BRAF* в обох корортах.

A. Nestarenkaite [16] та співавт. у дослідженні 2020 р. оцінювали внутрішньопухлинну щільність імуногістохімічно забарвлених CD8, CD20 і CD68 клітин у 87 випадках KPP (48 були MSS, і 39 мали MSI). Показники градієнтів імунних клітин у вилученій тканині розраховані та досліджені разом з абсолютними щільностями клітин, клініко-патологічними та молекулярними даними, включно з геномною мутацією (*BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA*) та статусом MSI. Множинне регресійне моделювання виявило ($p<0,0001$) 3 незалежні прогностичні фактори: CD8⁺ та CD20⁺. Імуноградієнтні показники, що відображають міграцію клітин у бік пухлини, пов'язані з підвищенням виживаності пацієнтів, тоді як інфільтративний характер росту пухлини пов'язаний з найгіршим результатом захворювання. Ці особливості об'єднані в бали CD8—CD20 імуноградієнта та імуноінтерфейсу, які переважали як прогностичний критерій стадії метастазування пухлинних вузлів (за TNM), так і молекулярні характеристики, і, що важливо, виявили високу прогностичну цінність як для MSS, так і для MSI KPP.

Рівень експресії PD-L1 у дослідженні Q. Qiu та співавт. [20] у 2024 р. не дозволив точно передбачити прогноз для хворих з поширеним KPP, але все ж певною мірою відображає склад мікрооточення пухлини. За допомогою стратифікації статусу PD-L1 проаналізовані підтипи генів у патологічних шляхах, пов'язаних з позитивністю PD-L1, щодо їх зв'язку з MSI або TMB, щоб забезпечити більш індивідуалізовані варіанти лікування KPP. Усього включено 752 поширених KPP, і їхню геномну варіабельність виміряно цільовою групою NGS в цьому дослідженні. MSI та TMB вимірювали за допомогою NGS, а рівень експресії PD-L1 — з використанням набору PD-L1 Colon 22C3 pharmDx. Ми виявили, що шлях RTK/RAS позитивно пов'язаний з високою експресією PD-L1, при цьому *BRAF* V600E та більшість підтипів мутацій *KRAS* (G12 та G13) демонструють значну кореляцію. І навпаки, шля-

хи Wnt та p53 були негативно пов'язані з високою експресією PD-L1, при цьому зміни С-кінця APC та інші неінактиваційні мутації в *TP53* робили основний внесок зі значною статистичною значущістю. Основні підтипи, при яких зафіксовано значно більшу частку ТМВ-Н або MSI-Н, були незалежні від статусу PD-L1. У цих результатах встановлено патологічні шляхи, пов'язані з підвищеною експресією PD-L1, що дозволяє припустити наступне: викликана у цей спосіб онкогенна конструктивна активація PD-L1 може слугувати причиною розвитку первинної резистентності відповідних пацієнтів до ІСІ, а не відсутності попереднього регулювання PD-L1 в наявних імунних реакціях.

ЕВОЛЮЦІЯ *BRAF*, *KRAS* ТА *PIK3CA* У МУТАГЕНЕЗІ

Метою роботи S. Velho [23] було визначити частоту мутацій *KRAS*, *BRAF* та *PIK3CA* у процесі колоректального онкогенезу на прикладі низки колоректальних поліпів та карцином. У серії поліпів також вивчали CIMP, метилювання MLH1 та MSI. Методи: аналіз мутацій проводився за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) / секвенування. Оброблену бісульфітом ДНК використовували для вивчення метилювання CIMP та MLH1. MSI виявлений за допомогою пентаплексної ПЛР та аналізу квазімономорфних мононуклеотидних повторів GeneScan. Для проведення асоціативних досліджень використовувалися тест хі-квадрат та точний критерій Фішера. Результати: *KRAS*, *PIK3CA* або *BRAF* трапляються у 71% усіх поліпів і є взаємовиключними. Мутації *KRAS* виявляють у 35% усіх поліпів. *PIK3CA* встановлено в одному з поліпів. Мутації *V600E BRAF* зафіксовано у 29% усіх випадків, вони класифікуються, як «зубчаста аденома». Фенотип CIMP траплявся у 25% усіх поліпів, усі мутовані за *BRAF*. Метилювання MLH1 не виявлено, і всі поліпи MSS. Порівняння частоти онкогенних мутацій у поліпах та КРР (MSI та MSS) дозволило нам встановити, що *KRAS* та *PIK3CA*, імовірно, передують обома типам КРР. Мутації *BRAF*, імовірно, передують карциномам MSI, оскільки частота, виявлена в зубчастих поліпах, аналогічна такій, виявленій при MSI КРР ($p=0,9112$), але статистично відрізняється від частоти, виявленої в MSS пухлинах ($p=0,0191$).

ВИДІЛЕННЯ ГІПЕРМУТОВАНИХ ПУХЛИН: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТМВ ТА MSI-Н

КРР з підвищеною мікросателітною нестабільністю (MSI-Н) являє собою гіпермутовані пухлини і зазвичай вважається імунногенним. Однак їх гетерогенні імунні реакції і молекулярні характеристики, що лежать в їх основі, залишаються значною мірою незрозумілими. Наразі є, наприклад, невідомим, якою мірою групи консенсусних молекулярних підтипів (так звані генетичні варіанти КРР, CMS) КРР та патерни імунно-стромальної інфільтрації підвищують здатність прогнозувати результати залежно від стадії метастазування пухлинного вузла (за TNM) та стану MSI на ранніх стадіях КРР. J.M. Ває та співавт. [2] у 2013 р. проаналізували клініко-патологічні та молекулярні характеристики, включно з мутаціями *CIMP*, *MSI*, *KRAS* та *BRAF*, 734 випадків КРР відповідно до ділянок кишечника. Прогностичну цінність *CIMP* та *MSI* аналізували залежно від локалізації пухлини. Результати: виявлено лінійне збільшення переважання жінок, категорій T і N, стадії диференціювання, відсутність некрозу, TIL, лімфоїдної реакції типу Крона, зубчастості та продукції муцину від прямої до сліпої кишки. *CIMP* — високий та *MSI*-високий поступово підвищувався від прямої до сліпої кишки. *CIMP* є несприятливим прогностичним фактором загальної виживаності (RR 4,13; 95% ДІ 1,27–13,46) та безрецидивної виживаності (RR 2,90; 95% ДІ 1,04–8,08) при новоутворенні прямої кишки.

С.-Н. Jeon та співавт. [8] у корейському дослідженні 2008 р. зібрали 78 ракових тканин у пацієнтів з КРР. Генетичний аналіз проводили на APC, K-ras, p53 та MSI (BAT 25 та BAT 26), крім того, експресію *MAGE* перевіряли за допомогою ПЛР зі зворотною транскрипцією. Кореляції між генетичними маркерами та клінічними факторами проаналізовані після вивчення медичних записів. Результат: позитивні показники

змін APC, K-ras, p53, MSI та *MAGE* у 78 зразках тканин становили 33,3; 29,5; 34,6; 9,0 та 68,4% відповідно. Часто мутації виявлялися в кодонах №№ 1291 і 1450 APC, кодоні № 12 K-ras і в кодонах №№ 248, 282 і 176 p53. Мутації *APC* часто відмічалися при раку на ранніх стадіях, тоді як *MSI* фіксувався при правосторонній та множинній онкопатології. Жодної асоціації між наявністю змін в APC, K-ras, p53, MSI та *MAGE* не виявлено. Інтерпретація: у осіб монголоїдної раси частота позитивних змін в APC та p53 була трохи нижчою, ніж у APC та p53 у осіб європеїдної раси, а генетичні зміни, зокрема експресія *MAGE*, залучені у 92,1% КРР. Відсутність множинних мутацій та зв'язок між частотою мутацій та клінічною стадією дозволяють припустити, що генетичні зміни можуть мати незалежний вплив на розвиток КРР у осіб монголоїдної раси.

Y. An та співавт. [1] в оригінальній роботі 2021 р. виявили стосовно молекулярних характеристик, що при колоректальному персеподібно-клітинному раку (КРППКР) мутаційний тягар класичних сигнальних шляхів, які включають сигнальні шляхи Wnt / β -катенін, RAS / RAF / MAPK та PI3K / AKT / mTOR, зазвичай знижений. Навпаки, деякі гени, пов'язані з процесом епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) і властивостями стовбурових клітин, зокрема RNF43, CDH1 і SMAD4, а також пов'язаний з ним сигнальний шлях TGF- β , фіксувалися частіше зміненими при КРППКР, ніж при звичайній аденокарциномі. У багатьох дослідженнях у КРППКР зафіксовано більш високу частоту мутації *BRAF*, позитивний статус MSI-Н та CIMP порівняно з аденокарциномою при КРР. Висловлено припущення, що КРППКР складається з двох підтипів, при яких гіперметилюваний генотип MSI+ / CIMP+ / *BRAF*+ / *CD3*+ / PD-L1+ найчастіше діагностувався в проксимальному відділі товстої кишки і міг бути потенційним кандидатом для імунотерапії. Розуміння особливих молекулярних механізмів, пов'язаних з агресивною біологією КРППКР, має велике значення і може забезпечити теоретичну основу розробки більш таргетних і ефективних методів лікування цього рефрактерного захворювання.

N. Lal та співавт. [11] у 2015 р. провели біоінформатичний аналіз даних КРР в TCGA з використанням двомірної ієрархічної кластеризації для визначення імунної сигнатури, яку ми використовували для характеристики імунної відповіді у ключових групах пацієнтів. Імунна сигнатура, названа «Кластер координованої імунної відповіді» (Coordinate immune response cluster — CIRC), що включає 28 генів, координовано регулювалася у всій популяції хворих. На основі кластерної експресії виокремлено 4 групи пацієнтів. У групі А, в яку залучено велику кількість пацієнтів з MSI-Н та мутаціями *POL*, встановлено підвищену експресію CIRC, включно з наявністю кількох молекул, що інгібують: CTLA4, PDL1, PDL2, LAG3 та TIM3. Мутація *RAS*, навпаки, частіше відмічалася у групах хворих з нижчою експресією CIRC. Ця робота пов'язує генетику та імунобіологію колоректального онкогенезу, що має значення для розробки стратифікованих імунотерапевтичних підходів. MSI і мутації КРР пов'язані з підвищеними ТМВ та імунною інфільтрацією, але координована експресія інгібувальних шляхів, що виявляється, передбачає, що для підвищення ефективності може знадобитися комбінована терапія блокади контрольних точок.

РІДКІСНІ ТА СПЕЦІАЛЬНІ ТЕМИ В РОЗРІЗІ НОВОГО РОЗУМІННЯ КРР

Колоректальний персеподібно-клітинний рак (КРППКР) — рідкісний [1] підтип КРР з унікальними характеристиками. Через обмеженість досліджень з цього питання все ще немає всебічного та глибокого розуміння цього підтипу. Підсумовувалися клініко-патологічні особливості та молекулярні характеристики КРППКР на основі огляду наукової літератури. Клінічно КРППКР асоціюється з молодим віком, перевагою проксимальної ділянки, пізньою стадією пухлини, високими гістологічним ступенем G, частотою ураження лім-

фатичних вузлів, великою кількістю випадків перитонеального метастазування та значно несприятливішим прогнозом.

Особи негроїдної раси [12] мають найвищу смертність від КРР серед усіх расових груп у США, що може бути пов'язане з відмінностями в доступі до медичної допомоги або пізнішою стадією діагностики. У недавніх відомостях зафіксовано, що відмінності в характеристиках пухлин можуть лежати в основі відмінностей у смертності. Щоб підкреслити нещодавні результати та сфери для дослідження, ми завершили перший систематичний огляд расових відмінностей у прогностичних маркерах раку, зокрема клініко-патологічних маркерах, MSI, онкогенних мутаціях та нових маркерах, включно з раковими стовбуровими клітинами та імунними маркерами.

КРР є одним з видів онкопатології, захворюваність на який найбільш швидко зростає в Кореї [8], проте комплексного аналізу, що дозволяє припустити генетичну основу розвитку КРР, не проводилося. Досліджувалася наявність змін гена аденоматозного поліпозу coli (*APC*), Kirsten-ras (*K-ras*), *p53*, MSI та гена антигену меланоми (*MAGE*) при КРР, а також зіставили отримані результати з клінічними даними.

Ожиріння [18] позитивно пов'язане з більшістю молекулярних підтипів КРР; однак масштаби та причинно-наслідковий зв'язок цих асоціацій не з'ясовані. Сюрпризом стала чітка асоціація куріння з вищою захворюваністю на КРР.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані висновки можна сформулювати в такий спосіб. Останніми роками існує 8 блоків концентрації уваги дослідників навколо теми, що обговорюється: «мультигеномні панелі», «мікрооточення», «мікросателітна нестабільність», «пошук класифікацій», «альтернативні панелі», «секвенування наступного покоління», «мутаційне навантаження». При огляді через MedLine найбільш релевантних і високоцитованих статей роботи вдалося розподілити на 2 блоки: більш широко спрямовані, що містять більш широкий різноплановий рівень інтеркореляції між зазначеними 7 блоками; і більш вузько-спеціальні, присвячені одному чи кільком блокам умовної «великої сімки». До тем, що найбільш цитуються, ми віднесли: «мультигеномні панелі» [2, 4, 7, 8, 13, 19, 20, 23], «мікрооточення» [3, 11, 15, 16, 19, 20], «мікросателітна нестабільність» [4, 8, 9, 16], «пошук класифікацій» [3, 9, 14, 17, 22], до найменш — «альтернативні панелі» [1, 6, 12, 18], «секвенування наступного покоління» [10, 25], «мутаційне навантаження в пухлині» [25].

Виявилось, що блок, присвячений опису мікрооточення, містив такі попередні висновки. Інфільтрувальні внутрішньопухлинні клітини CD8-Т-лімфоцитів як незалежний прогностичний фактор, що мають протипухлинну активність, судячи з їх сприятливого впливу на виживаність пацієнтів, потенційно можуть бути використані. Мутантні пухлини RAS «пророкують» відносно низькі імунну інфільтрацію та експресію інгібуючих молекул. У таких умовах блокада контрольних точок може виявитися менш ефективною, що наголошує на необхідності розробки нових стратегій для цієї групи осіб. У результатах доведено, що характер інфільтрації мікрооточення пухлини є потужним визначальним фактором ризику віддаленої дисемінації на ранній стадії КРР. Багатоваріантні моделі припускають, що прогностична цінність груп MSI та CMS багато в чому пояснюється патернами інфільтрації CytoLym та CAF. Спільна оцінка статусу MSI, мутаційного статусу *KRAS* та *BRAF*, а також імунної інфільтрації (цитотоксичних Т-клітин) може дати важливу інформацію про прогноз та відповідь на імунотерапію при КРР.

Найбільш яскравими попередніми висновками, що є в блоці, присвяченому MSI, стали такі. Наведені докази, які підтверджують, що *BRAF* є гарною мішенню для терапевтичного втручання у пацієнтів зі спорадичним MSI КРР, які несуть активувальні мутації в *BRAF*, але не в *KRAS*. Підтверджено, що мутації *BRAF* мають більш м'який онкогенний ефект порівняно з *KRAS*, і припускають, що мутантним колоректальним

клітинам *BRAF* необхідно накопичувати додаткові епігенетичні зміни, щоб досягти повної трансформації та еволюціонувати в MSI КРР. Мутації *BRAF*, *KRAS* та *PIK3CA* розвиваються до злоякісної трансформації — ці онкогенні зміни є первинними генетичними подіями в колоректальному канцерогенезі. Крім того, виявлено, що мутації *BRAF* розвиваються у зв'язку з фенотипом CIMP у колоректальних зубчастих поліпах. У колоректальних зубчастих поліпах та MSI КРР фіксують однакову частоту мутацій *BRAF*. Аденокарцинома низького ступеня злоякісності MSS, NOS, з кишковим диференціюванням без TIL («криптоподібна аденокарцинома») може бути морфологічним очікуваним канонічним молекулярним підтипом КРР, що проявляється як виявлене молекулярне епітеліальне диференціювання та активація Wnt.

«Блок класифікацій» охопив лише 2 головні висновки-укладання. Клініко-патологічні та молекулярні профілі КРР поступово змінюються залежно від ділянки кишечника, а прогностичне значення CIMP різниться залежно від локалізації пухлини. КРР MSI-H імунологічно гетерогенні незалежно від ТМВ. Незвичайні КРР MSI-H з низьким імунітетом характеризуються муцинозною гістологією, мутаціями *KRAS* та активацією Wnt / Notch і можуть бути розподілені на окремі підтипи експресії генів, включно з CMS4-подібними CMS1 і CMS3.

Попередні висновки мультигеномних панелей. Мутації *BRAF* при КРР мають значні відмінності в характеристиках спільної мутації, геномних маркерах та прогностичних показниках. Розуміння типів мутацій *BRAF* та механізму комутації сприятиме точному розумінню стратегій лікування та подальшого спостереження, а також розвитку точної терапії КРР у майбутньому.

Метод на основі панелі NGS є одночасно надійним та тканиннефективним для комплексної молекулярної діагностики КРР. Це також наголошує на важливості об'єднання інформації MSI та ТМВ для вимогливих пацієнтів з різним мікрооточенням.

Вища частота розвитку пухлин з мутацією *KRAS* в осіб негроїдної раси може сприяти відмінностям у смертності від КРР. Потрібна додаткова робота, щоб зрозуміти, чи лежать нові маркери, зокрема імунні клітини, в основі підвищеної смертності від КРР, що встановлюється у осіб негроїдної раси.

ВИСНОВКИ

1. Гіперметильований генотип MSI+ / CIMP+ / *BRAF*+ / CD3+ / PD-L1+ частіше трапляється в проксимальному відділі товстої кишки і може бути потенційним кандидатом для імунотерапії.

2. Мутації *KRAS* фіксують у 35% усіх поліпів. *PIK3CA* виявлено в одному з поліпів. Мутації *V600E BRAF* виявлено у 29% усіх випадків, вони класифікуються, як «зубчаста аденома». Фенотип CIMP відмічено у 25% усіх поліпів, вони мутовані за *BRAF*. Метилування MLH1 не виявлено, усі поліпи були MSS.

3. Зафіксовано очікуваний зв'язок між вищою інфільтрацією імунних клітин та MSI. Крім того, у разі, якщо в пухлинах з мутацією *BRAF* встановлено підвищену інфільтрацію імунних клітин порівняно з пухлинами дикого типу *BRAF*, протилежне відмічалось для пухлин з мутацією *KRAS*, причому відмінності були найбільш помітними для цитотоксичних Т-клітин і клітин Th₁. Протилежні зв'язки мутацій *BRAF* та *KRAS* з інфільтрацією пухлини цитотоксичними Т-клітинами підтверджені на незалежній когорті з 608 пацієнтів із КРР.

4. Мутації *BRAF*, ймовірно, передують карциномі MSI, оскільки частота, виявлена в зубчастих поліпах, аналогічна частоті, зафіксованій при MSI КРР ($p=0,9112$), але статистично відрізняється від частоти, встановленої в MSS пухлинах ($p=0,0191$).

5. CIMP — високий та MSI-високий поступово підвищувався від прямої до сліпої кишки. CIMP є несприятливим прогностичним фактором загальної виживаності (RR 4,13; 95% ДІ 1,27–13,46) та безрецидивної виживаності (RR 2,90; 95% ДІ 1,04–8,08) при раку прямої кишки.

6. Мутації *APC* часто траплялися при раку на ранніх стадіях, тоді як *MSI* фіксувався при правосторонній та множинній онкопатології. Жодної асоціації між наявністю змін в *APC*, *KRAS*, *p53*, *MSI* та *MAGE* не виявлено.

7. Пацієнти з мутацією *BRAF* мали значний зв'язок з *TMB-H* ($p=0,0004$) та *MSI-H* ($p=0,0003$), ніж пацієнти з *BRAF* дикого типу.

8. *KRAS*, *PIK3CA* або *BRAF* трапляються у 71% усіх поліпів і є взаємовиключними.

9. На відміну від мутацій *KRAS* та *PIK3CA*, мутації *BRAF* пов'язані з пухлинами, що несуть *CIMP*, метилювання *MLH1* та *MSI*.

10. Мутації *BRAF V600E* асоційовані з онкогенними мутаціями *KRAS*.

11. Ожиріння та паління впливає на молекулярний механізм розвитку *KRP*.

12. *KRP* є гетерогенним захворюванням, яке може розвиватися 3 основними способами: звичайним, зубчастим і альтернативним (conventional, serrated, and alternate).

13. Порівняння частоти онкогенних мутацій у поліпах та *KRP* (*MSI* та *MSS*) дозволило встановити, що *KRAS* та *PIK3CA*, ймовірно, передують обома типам *KRP*.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- An, Y., Zhou, J., Lin, G., Wu, H., Cong, L., Li, Y., ... Shi, W. (2021). Clinicopathological and Molecular Characteristics of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma: A Review. *Pathology and Oncology Research*, 27, 1609859. doi: 10.3389/pore.2021.1609859.
- Bae, J. M., Kim, J. H., Cho, N. Y., Kim, T. Y., & Kang, G. H. (2013). Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *British Journal of Cancer*, 109(4), 1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430.
- Dienstmann, R., Villacampa, G., Sveen, A., Mason, M. J., Niedzwiecki, D., Nesbakken, A., ... Guinney, J. (2019). Relative contribution of clinicopathological variables, genomic markers, transcriptomic subtyping and microenvironment features for outcome prediction in stage II/III colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 30(10), 1622–1629. doi: 10.1093/annonc/mdz287.
- Dorard, C., Madry, C., Buhard, O., Toifi, S., Didusch, S., Ratovomanana, T., ... Baccarini, M. (2023). *RAF1* contributes to cell proliferation and *STAT3* activation in colorectal cancer independently of microsatellite and *KRAS* status. *Oncogene*, 42(20), 649–1660. doi: 10.1038/s41388-023-02683-w.
- Edin, S., Gylling, B., Li, X., Stenberg, Å., Löfgren-Burström, A., Zingmark, C., ... Palmqvist, R. (2024). Opposing roles by *KRAS* and *BRAF* mutation on immune cell infiltration in colorectal cancer — possible implications for immunotherapy. *British Journal of Cancer*, 130(1), 143–150. doi: 10.1038/s41416-023-02483-9.
- Gao, J., Wu, Z., Zhao, M., Zhang, R., Li, M., Sun, D., ... Sun, Y. (2022). Allosteric inhibition reveals *SHP2*-mediated tumor immunosuppression in colon cancer by single-cell transcriptomics. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 43, 149–166. doi: 10.1016/j.apsb.2021.08.006.
- Huang, Y., Jia, W., Zhao, G., Zhao, Y., Zhang, S., Li, Z., & Wu, G. (2024). Clinical features and mutation analysis of class 1/2/3 *BRAF* mutation colorectal cancer. *Chinese Clinical Oncology*, 13(1), 3. doi: 10.21037/cco-23-117.
- Jeon, C. H., Lee, H. I., Shin, I. H., & Park, J. W. (2008). Genetic alterations of *APC*, *K-ras*, *p53*, *MSI*, and *MAGE* in Korean colorectal cancer patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 23(1), 29–35. doi: 10.1007/s00384-007-0373-0.
- Kim, J. H., Seo, M. K., Lee, J. A., Yoo, S. Y., Oh, H. J., Kang, H., ... Kim, S. (2021). Genomic and transcriptomic characterization of heterogeneous immune subgroups of microsatellite instability-high colorectal cancers. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(12), e003414. doi: 10.1136/jitc-2021-003414.
- Kubota, N., Taniguchi, F., Nyuya, A., Umeda, Y., Mori, Y., Fujiwara, T., ... Nagasaka, T. (2020). Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology Letters*, 19(4), 2685–2694. doi: 10.3892/ol.2020.11365.
- Lal, N., Beggs, A. D., Willcox, B. E., & Middleton, G. W. (2015). An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology*, 4(3), e976052. doi: 10.4161/2162402X.2014.976052.
- Lawler, T., Parlato, L., & Warren Andersen, S. (2024). Racial disparities in colorectal cancer clinicopathological and molecular tumor characteristics: a systematic review. *Cancer Causes & Control*, 35(2), 223–239. doi: 10.1007/s10552-023-01783-y.
- Mosnier, J. F., Airaud, F., Métairie, S., Volteau, C., Bezieau, S., & Denis, M. (2022). Mapping of colorectal carcinoma diseases with activation of Wnt/beta-catenin signalling pathway using hierarchical clustering approach. *Journal of Clinical Pathology*, 75(3), 168–175. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207144.
- Müller, M. F., Ibrahim, A. E., & Arends, M. J. (2016). Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Archiv*, 469(2), 125–134. doi: 10.1007/s00428-016-1956-3.
- Nazemalhosseini-Mojarad, E., Mohammadpour, S., Torshizi Esafahani, A., Gharib, E., Larki, P., Moradi, A., ... Zali, M. R. (2019). Intratumoral infiltrating lymphocytes correlate with improved survival in colorectal cancer patients: Independent of oncogenetic features. *Journal of Cellular Physiology*, 234(4), 4768–4777. doi: 10.1002/jcp.27273.
- Nestarenkaite, A., Fadhi, W., Rasmussen, A., Susanti, S., Hadjimichael, E., Laurinaviciene, A., ... Laurinavicius, A. (2020). Immuno-Interface Score to Predict Outcome in Colorectal Cancer Independent of Microsatellite Instability Status. *Cancers (Basel)*, 12(10), 2902. doi: 10.3390/cancers12102902.
- Nunez, S. K., Young, C. D., Griffen, T. L., Ohandjo, A. Q., McKinney, L. P., Kopetz, S., & Lillard, J. W. Jr. (2021). Identification of Gene Co-Expression Networks Associated with Consensus Molecular Subtype-1 of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*, 13(22), 5824. doi: 10.3390/cancers13225824.
- Papadimitriou, N., Qu, C., Harrison, T. A., Bever, A. M., Martin, R. M., Tsilidis, K. K., ... Murphy, N. (2024). Body size and risk of colorectal cancer molecular defined

subtypes and pathways: Mendelian randomization analyses. *EBioMedicine*, 101, 105010. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105010.

22. Preto, A., Figueiredo, J., Velho, S., Ribeiro, A. S., Soares, P., Oliveira, C., & Seruca, R. (2008). *BRAF* provides proliferation and survival signals in *MSI* colorectal carcinoma cells displaying *BRAF(V600E)* but not *KRAS* mutations. *Journal of Pathology*, 214(3), 320–327. doi: 10.1002/path.2295.

23. Qiu, Q., Tan, D., Chen, Q., Zhou, R., Zhao, X., Wen, W., ... Wang, M. (2024). Clinical implications of PD-L1 expression and pathway-related molecular subtypes in advanced Asian colorectal cancer patients. *American Journal of Cancer Research*, 14(2), 796–808. doi: 10.62347/FSSF9938.

24. Rao, C. V., & Yamada, H. Y. (2013). Genomic Instability and Colon Carcinogenesis: From the Perspective of Genes. *Frontiers in Oncology*, 3, 130. doi: 10.3389/fonc.2013.00130.

25. Sugai, T., Eizuka, M., Takahashi, Y., Fukagawa, T., Habano, W., Yamamoto, E., ... Suzuki, H. (2017). Molecular subtypes of colorectal cancers determined by PCR-based analysis. *Cancer Science*, 108(3), 427–434. doi: 10.1111/cas.13164.

26. Velho, S., Moutinho, C., Cirnes, L., Albuquerque, C., Hamelin, R., Schmitt, F., ... Seruca, R. (2008). *BRAF*, *KRAS* and *PIK3CA* mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer*, 8, 255. doi: 10.1186/1471-2407-8-255.

27. Wang, L., He, X., Ugai, T., Haruki, K., Lo, C. H., Hang, D., ... Song, M. (2020). Risk Factors and Incidence of Colorectal Cancer According to Major Molecular Subtypes. *JNCI Cancer Spectrum*, 5(1), pkaa089. doi: 10.1093/jncics/pkaa089.

28. Xiao, J., Li, W., Huang, Y., Huang, M., Li, S., Zhai, X., ... Zou, Y. (2021). A next-generation sequencing-based strategy combining microsatellite instability and tumor mutation burden for comprehensive molecular diagnosis of advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*, 21(1), 282. doi: 10.1186/s12885-021-07942-1.

Relationship of special molecular mechanisms in colorectal cancer. Literature review

O.V. Pokitko², O.M. Sulayeva¹, A.O. Mashukov^{2,3}, S.V. Merlich², O.M. Zgura², D.V. Ratsiborskyi², I.V. Shilin², O.V. Shkurat², V.M. Syrbu², M.A. Petrosyan², B.S. Yushymchuk², V.V. Brailovska³, I.H. Letinsky², B.Y. Brailovskiy

¹CSD LAB Medical laboratory, Kyiv, Ukraine

²Municipal Non-Commercial Enterprise «Odesa Regional Clinical Antitumor Center» of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

³International Humanitarian University, Odesa, Ukraine

Modern oncology raises a rapidly developing specialty that uses increasingly complex and multi-level models in order to describe multiple processes occurring inside tumor surface. From the understanding of some «simple» colony of malignant cells, we first of all have been moved to understanding the heterogeneity of those processes occurring in its various parts to realizing the significant role of «corrupted» tumor genetics. One of the most vivid and well-studied is the genetics of colorectal cancer, the formation of which is preceded by series of scenarios. Theoretical models describing the appearance of a specific oncological phenotype are considered to be quite well developed. But, as it turned out, the events taking place in the process of accumulating signs of malignant growth do not have a linear-like character. They accumulate simultaneously, and its accumulation occurs at different speeds. «Changes accumulate gradually, and are implemented in leaps and bounds». The most vivid example of this, from the point of view of the authors of the publication, is a comparison of 2 lines of mutations: driver mutations, included in the so-called «Full House» (Vogelgram) and, accordingly, a set of mutations had been not included in it yet. The first point includes *APC*, *DCC*, *TP 53*, *KRAS* and *DNA* hypomethylation, the second — *PIK3CA*, *BRAF*, *NRAS*, *HER2*, *PTEN*, *STAT3*, *RAF1*. Instead of one, which was previously considered the «leading» phenotype — microsatellite instability (*MSI*), there raises a second, competing phenotype of CpG-island methylator (*CIMP*). In this review, we have tried to clarify the direction of those trends, to comprehend their role in the biology and mechanisms of the colorectal cancer progression.

Key words: bioinformatics; colorectal cancer; genetics; microsatellite instability; tumor mutation burden; microenvironment; biology; immunogenicity; molecular pathways; tumor phenotype; integromics; next-generation sequencing; multigenomic panels.

Адреса для листування:

Машуков Артем Олексійович
65009, Одеса, пр-т. Добровольського, 75
E-mail: mashuksterr@yahoo.com

Correspondence:

Artem Mashukov
75 Dobrovolskogo avenue, Odesa, 65009
E-mail: mashuksterr@yahoo.com

О.А. Жернов, О.І. Ковальчук, В.П. Циганков

Реконструкція м'яких тканин попереково-крижового відділу хребта після видалення пухлини

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

Одержано 17.04.2024

Прийнято до друку 7.05.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32448

Вступ. Телеангієктатична остеосаркома (ТОС) хребта є рідкісним підтипом остеосарком і становить лише 0,08% усіх первинних сарком. ТОС характеризується множинними, аневризмально розширеними, заповненими кров'ю порожнинами з високозлоскісними саркоматозними клітинами в периферичному обідку та перегородках. Локалізація ТОС у попереково-крижовому відділі хребта призводить до стійких і незворотних неврологічних змін з боку нижніх кінцівок і тазових органів. Стандартом лікування багатьох онкологічних захворювань кісток і покривних тканин є комбіноване лікування. Обширна резекція злоскісних пухлин разом з ураженими навколишніми тканинами, проведення променевої терапії з розвитком дегенеративно-дистрофічних змін, оголенням кістково-зв'язкових структур хребта або спинного мозку, променевих дерматитів і некрозів, порушенням репаративних процесів призводять до складних дефектів. **Мета.** Вивчити та оцінити ефективність хірургічного лікування складних дефектів м'яких тканин попереково-крижового відділу хребта після видалення пухлини для наведеного клінічного випадку. **Матеріали і методи.** Представлений клінічний випадок закриття дефектів м'яких тканин попереково-крижово-куприкової ділянки із застосуванням двосторонніх розширених перфорантних попереково-пахових пропелерних клаптів. **Висновки.** Представлене клінічне спостереження підтверджує складність терапії тяжких дефектів попереково-крижово-куприкової ділянки після видалення телеангієктатичної остеосаркоми і підкреслює важливість вибору правильної тактики хірургічного лікування останніх.

Ключові слова: остеосаркома; ураження хребта; гнійно-некротична рана; кісткова резекція; шкірна пластика; перфорантні судини; перфорантні клапті.

ВСТУП

Стандартом терапії багатьох онкологічних захворювань кісток і покривних тканин є комбіноване лікування. Обширна резекція злоскісних пухлин разом з ураженими навколишніми тканинами, проведення променевої терапії з розвитком дегенеративно-дистрофічних змін, оголенням кістково-зв'язкових структур хребта або спинного мозку, променевих дерматитів і некрозів, порушенням репаративних процесів призводять до складних дефектів [1].

Рани поперекового відділу, які розвинулися після резекції новоутворень, можуть бути особливо складними, тому вкрай важливо закрити такі дефекти добре васкуляризованими тканинами [2, 3].

Для пластики дефектів спини використовують шкірно-жирові, шкірно-м'язові, перфорантні та мікрохірургічні клапті. Однак обмежена дуга ротації клаптів, невелика їх площа, важка доступність до реципієнтних судин не завжди досягають мети реконструкції [4, 5].

У роботі охарактеризовано використання двосторонніх розширених перфорантних попереково-пахових пропелерних клаптів.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт 32 років звернувся з великим дефектом м'яких тканин попереково-крижово-куприкової ділянки. З анамнезу відомо, що у 2019 р. прооперований у нейрохірургічному закладі через телеангієктатичну остеосаркому (ТОС) попереково-крижового відділу хребта. Однак через 1,5 року розвинувся рецидив пухлини, з'явилася нижня параплегія, порушення функції тазових органів. Проведена неоад'ювантна хіміотерапія за протоколом та локальна променева терапія. Здійснена повторна резекція пухлини. Це сприяло відновленню рухів у нижніх кінцівках та функції тазових органів. У післяопераційний період розвинувся некроз м'яких тканин у місці втручання з оголенням крижової та куприкової кісток.

При надходженні пацієнт відмічає слабкість м'язів нижніх кінцівок, часткове порушення рухів, пересувається за допомогою милиць. Функція органів малого таза не порушена. Локаль-

но в попереково-крижово-куприковій зоні відмічається великий рановий дефект розміром 22×20 см (440 см²), поширюючись від L5 до нижньої частини куприка. Краї рани нерівні, підриті, місцями з звернутим донизу епідермальним шаром. Дно дефекту представлено прилеглою крижовою, а в нижньому відділі — куприковою кістками. Поверхня крижової кістки нерівна, ясно вкрита фібринозним нашаруванням. Більша частина кістки має ділянки некрозів. З глибоких шарів відмічаються серозно-гнійні виділення. М'які тканини навколо рани дистрофічно змінені, потоншені. Шкіра гіперпігментована, підшкірна клітковина атрофована, у деяких місцях відсутня (рис. 1).

Враховуючи потребу надійного закриття ранового дефекту, а також дегенеративно-дистрофічні зміни прилеглих тканин, запланована реконструкція з використанням



Рис. 1. Вигляд ранової вади при надходженні в стаціонар

2 пропелерних перфорантних клаптів з обох боків на основі поперекових артерій.

Після ультразвукового доплерівського дослідження поперекових перфорантів, найбільш придатними судинами в цьому випадку були перфоранти четвертих поперекових артерій (L4). Однак, враховуючи довжину дефекту, анатомічні розміри стандартних перфорантних клаптів L4 можуть бути недостатніми. Вирішено здійснити подовження клаптів завдяки підключенню судинного русла перфорантів глибокої та поверхневої артерій, що огинають клубову кістку (рис. 2).

Для кращої перебудови судинного русла між перфорантами та підвищення рівня виживаності майбутніх клаптів вирішено здійснити їх хірургічне тренування.

У передопераційний період здійснили маркування клаптів. Їхнє розміщення планували в поперечно-косому напрямку донизу. Точка виходу L4 перфоранта знаходилася латерально на 9 см від остистого відростка 4-го поперекового хребця по краю м'яза-випрямляча хребта. Медіальне весло пропелерного клаптя розміщувалося на 2 см від лінії остистих відростків. Межа основного латерального весла сягала середини пахової зв'язки.

Техніка операції. Хірургічне лікування складалося з 3 етапів (з урахуванням хронічної анемії). На 1-му етапі формували розширений пропелерний клапоть з лівої сторони. Згідно з передопераційною розміткою, шкірно-фасціальний клапоть піднімали з латеральної сторони, включно з поперековою фасцією до місця виходу перфорантних судин разом з нервовою шкірною гілкою. Розміри клаптя становили 25×14 см (350 см²) При цьому судини повністю не виділяли і залишили підшкірну основу діаметром 3 см навколо (рис. 3).

Після підйому тканин на донорську рану накладали силіконову прокладку, клапоть вкладали на місце і фіксували краї окремими швами. Через 3 доби здійснили 2-й етап — формування подібного розширеного перфорантного пропелерного клаптя з правого боку. Розміри клаптя становили 26×15 см (390 см²).

3-й, основний етап здійснили через 1 тиждень після підняття першого клаптя. Виконали широку обробку крижової кістки і дна рани з видаленням патологічних кістозних утворень у кістці. Висічені краї рани. Після зняття фіксуючих швів клапті були підняті. Їх життєздатність не порушена. За допомогою гідроножа «Versajet Hydrosurgery System» (Smith and Nephew) виконано висічення фіброзно-змінених тканин на внутрішній поверхні клаптів, а також дебрідмент дефекту (рис. 4, 5).



Рис. 3. Виділений шкірно-фасціальний перфорантний клапоть

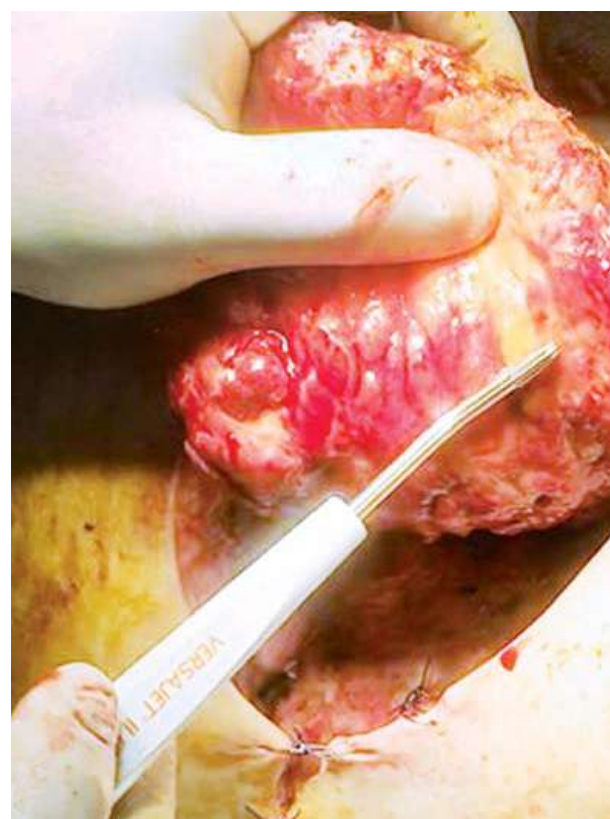


Рис. 4. Висічення фіброзно-змінених тканин на внутрішній поверхні клаптя за допомогою гідроножа «Versajet Hydrosurgery System» (Smith and Nephew)

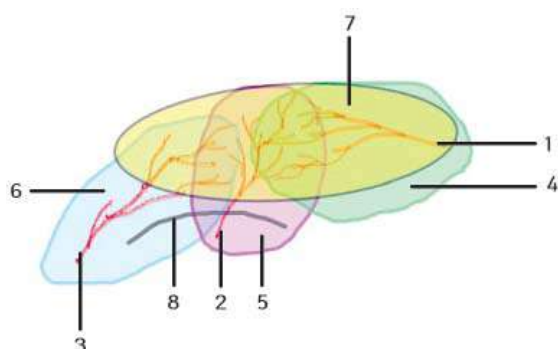


Рис. 2. Дизайн клаптя. 1 — перфорант четвертих поперекових артерій (L4); 2 — глибока артерія, що огинає клубову кістку; 3 — поверхнева артерія, що огинає клубову кістку; 4 — зона кровопостачання L4 перфорантом; 5 — зона кровопостачання глибокою артерією, що огинає клубову кістку; 6 — зона кровопостачання поверхневою артерією, що огинає клубову кістку; 7 — перфорантний клапоть; 8 — гребінь клубової кістки



Рис. 5. Дебридмент вади за допомогою гідроніжа «Versajet HydroSurgery System» (Smith and Nephew)

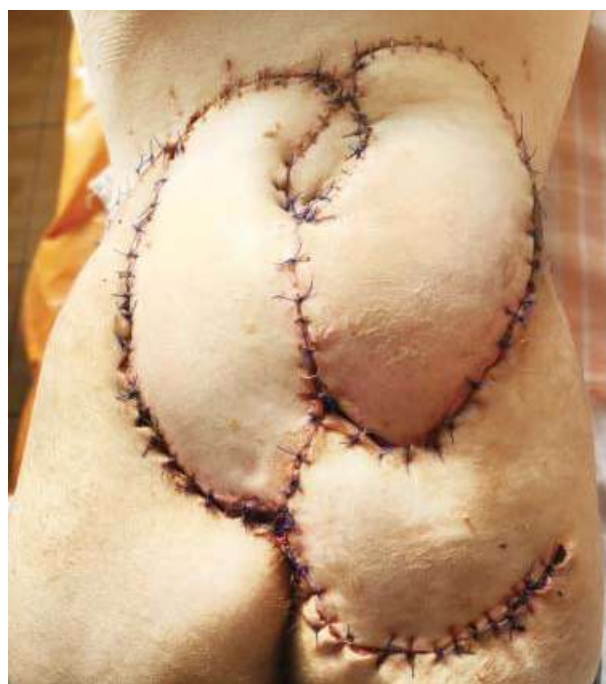


Рис. 6. Безпосередній результат пластичного заміщення вади поперекової ділянки

Щоб закрити дефект, клапті були повернуті на 90° праворуч і на 100° ліворуч, забезпечуючи покриття рани великою кількістю жирової клітковини. Товсті жирові покриви забезпечили заповнення всіх нерівностей і заглиблень у кістці.

Однак, незважаючи на велику довжину правого клаптя, нижню частину навпроти нього закрити не вдалося. Для закриття цього дефекту у верхній правій частині сідничної зони сформований ротаційний клапоть 16×10 см з включенням перфоранта верхньої сідничної артерії в основі. Після ротації клаптя вдалося закрити нижню частину ранового дефекту. Клапті зафіксовані окремими швами до краю дефекту. Донорські ділянки первинно ушиті після часткової мобілізації країв ран. Антибактеріальна терапія проводилася відповідно до чутливості мікрофлори.

Загоєння ран відбулося первинно. Ускладнень не відмічалось (рис. 6).

ОБГОВОРЕННЯ

ТОС хребта є рідкісним підтипом остеосарком і становить лише 0,08% усіх первинних сарком [6–8]. ТОС характеризується множинними, аневризматично розширеними, заповненими кров'ю порожнинами з високоеластичними саркоматозними клітинами в периферичному обідку та перегородках [9, 10]. Локалізація ТОС у попереково-крижовому відділі хребта призводить до стійких і незворотних неврологічних змін з боку нижніх кінцівок і тазових органів. У таких випадках для покращення якості життя пацієнтів резекція новоутворення з подальшою хіміо- та променевою терапією стає терапією вибору. Однак подальше рецидивування потребує повторних резекцій, що призводить до розвитку великих дефектів м'яких тканин, оголення кістково-зв'язкових структур, інфікування та порушень якості життя.

Є кілька варіантів закриття попереково-крижових дефектів спини з використанням шкірних ротаційних клаптів з включенням фасцій, м'язів або перфорантних клаптів у вигляді V–Y просування. Вільний клапоть може бути обмеженим через відсутність реципієнтних судин. Однак особливості анатомічної будови покривних тканин ділянки — низька еластичність шкіри, щільне прилягання до глибоких структур у низці випадків ускладнює їхнє використання [11].

Н. Kato та співавт. у 1999 р. вперше опублікували роботу на основі анатомічних і клінічних досліджень про використання острівцевого клаптя на основі перфоранта поперекової артерії для пластики дефекту крижів [12]. У більш пізніх повідомленнях перфорантні клапті поперекових артерій використовували для невеликих дефектів різних ділянок хребта [13, 14].

У нашій роботі згідно з дослідженнями інших авторів [15] визначена точка виходу перфоранта L4 знаходилася на 9 см латерально від середньої лінії хребта в проекції латерального краю м'яза-випрямляча хребта. Територія кровозабезпечення перфорантом L4 поширюється від середньої лінії спини до передньої верхньої осі клубової кістки. Ширина ділянки становить 10–12 см.

Як відомо з досліджень [4], задньо-бічна поверхня тулуба в поперековому відділі забезпечується перфорантами задніх поперекових артерій, верхньої сідничної артерії, глибокої та поверхневої артерій, що огинають клубову кістку [12]. Згідно з теорією ангіо- та перфорасом судинні русла перфорантів перекривають суміжні перфорантні ділянки, утворюючи анастомози опору. Ці судинні зв'язки розкриваються під час хірургічного тренування з формуванням відстрочених клаптів. Цей феномен дозволяє перебудовувати кровотік у клаптях по осьовому типу і включати в останні додаткові судинні мережі прилеглих перфорантних ділянок. Це збільшувало розміри клаптів і підвищувало їхню виживаність [16, 17].

У роботі ми застосували такий підхід, що дозволило закрити великий рановий дефект. Недоліком використання таких клаптів є коротка судинна ніжка, яка дещо обмежувала вісь обертання. Для захисту судин і включення шкірних нервів для збереження чутливості клаптів навколо ніжки залишали жирову муфту.

ВИСНОВКИ

Телеангіоектатична остеосаркома поперекового відділу хребта при ураженні нервових корінців супроводжується тяжкими формами нейросоматичних порушень. Видалення пухлини, хіміо- та променева терапія викликає розвиток великих дефектів із залученням покривних тканин, кісток і нервових утворень. Для закриття дефектів потребуються клапті з хорошим власним кровообігом. Перфорантні пропе-

лерні клапти L4 мають багато переваг перед іншими методами пластики із забезпеченням мінімального рівня захворюваності донорської ділянки. Для збільшення розмірів клаптів і підвищення їх виживаності доцільно використовувати метод відстрочення клаптя.

Текстуральні властивості клаптів дозволяють відновити дефект за принципом «подібного на подібне» з хорошим анатомо-функціональним результатом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kvasha, M. S., Zhernov, O. A., Molotkovets, V. Y., Kvasha, O. M., Ukrainets, O. V., Dashchakovskiy, A. V., & Mosiichuk, S. S. (2017). Reconstruction of complex soft tissues defects of the cranial vault in neurooncological patients. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*, 3, 24–29. doi: 10.25305/unj.112099.
2. Ilassan, H., Sundaram, M., Unni, K. K., & Shives, T. C. (2004). Primary vertebral osteosarcoma: imaging findings. *Radiology*, 230(3), 697–702. doi: 10.1148/radiol.2303030226.
3. Jeyarani, G., Jayaraman, D., Menon, G., Harshavardhaan, J. G., Rajendiran, S., & Murali, A. (2021). Telangiectatic Osteosarcoma in a Young Child — A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Orthopaedic Case Reports*, 11(6), 72–75. doi: 10.13107/jocr.2021.v11.i06.2264.
4. Daly, L., Amador, R. O., Shin, J. H., Bojovic, Br., & Eberlin, K. R. (2019). Reconstruction of Lumbar Spinal Defects: Case Series, Literature Review, and Treatment Algorithm. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 7(1), e2089. doi: 10.1097/GOX.0000000000002089.
5. Kimura, H., Nasu, W., Kashiwa, K., & Kobayashi, S. (2013). Reconstruction of the sacral region using the lumbo-gluteal sensory flap. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 66(2), 239–42. doi: 10.1016/j.bjps.2012.08.047.
6. Murphey, M. D., wan Jaovisidha, S., Temple, H. T., Gannon, F. H., Jelinek, J. S., & Malawer, M. M. (2003). Telangiectatic osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. *Radiology*, 229(2), 545–553. doi: 10.1148/radiol.2292021130.
7. Weiss, A., Khoury, J. D., Hoffer, F. A., Wu, J., Billups, C. A., Heck, R. K., ... Daw, N. C. (2007). Telangiectatic osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital's experience. *Cancer*, 109(8), 1627–1637. doi: 10.1002/cncr.22574.
8. Strauss, S. J., Frezza, A. M., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., ... Bonvalot, S. (2021). Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 32, 1520–1536. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995.
9. Liu, J. J., Liu, S., Wang, J. G., Zhu, W., Hua, Y. Q., Sun, W., & Cai, Z. D. (2013). Telangiectatic osteosarcoma: a review of literature. *OncoTargets and Therapy*, 6, 593–602. doi: 10.2147/OTT.S41351.
10. Jeyarani, G., Jayaraman, D., Menon, G., Harshavardhaan, J. G., Rajendiran, S., & Murali, A. (2021). Telangiectatic Osteosarcoma in a Young Child — A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Orthopaedic Case Reports*, 11(6), 72–75. doi: 10.13107/jocr.2021.v11.i06.2264.
11. Kedar, D. J., Pak, C. J., Suh, H. P., & Hong, J. P. (2020). Propeller Flaps in the Posterior Trunk. *Seminars in Plastic Surgery*, 34(3), 176–183. doi: 10.1055/s-0040-1714086.
12. Kato, H., Hasegawa, M., Takada, T., & Torii, S. (1999). The lumbar artery perforator based island flap: anatomical study and case reports. *British Journal of Plastic Surgery*, 52(7), 541–546. doi: 10.1054/bjps.1999.3120.
13. Atik, B., Tan, O., Mutaf, M., Senel, B., Yilmaz, N., & Kiyamaz, N. (2008). Skin perforators of back region: anatomical study and clinical applications. *Annals of Plastic Surgery*, 60(1), 70–75. doi: 10.1097/01.sap.0000263452.23901.ba.
14. Zhao, R., Zhang, X., Yang, X., & Zhao, Z. (2023). Modified fourth lumbar artery local perforator flap: an alternative for reconstruction of nonhealing lumbosacral spinal defects. *BMC Surgery*, 23(1), 10. doi.org/10.1186/s12893-023-01909-8.
15. di Summa, P. G., Schaffer, C., Zaugg, P., Bauquis, O., & Raffoul, W. (2016). Lumbar artery perforator (LAP) flap: a salvage tool for extended lumbo-sacral necrosis

after bilateral internal iliac arteries embolization. *Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery*, 3(1), 20–24. doi: 10.3109/23320885.2016.1166965.

16. Taylor, G. I., & Palmer, J. H. (1987). The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *British Journal of Plastic Surgery*, 40(2), 113–141. doi: 10.1016/0007-1226(87)90185-8.

17. Saint-Cyr, M., Wong, C., Schaverien, M., Mojallal, A., & Rohrich, R. J. (2009). The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 124(5), 1529–1544. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b98a6c.

Soft tissues reconstruction of the lumbosacral region of the spine after tumor removal

O.A. Zhernov, O.I. Kovalchuk, V.P. Tsyhankov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Telangiectatic osteosarcoma (TOS) of the spine is a rare subtype of osteosarcoma and accounts for only 0.08% of all primary sarcomas. TOS is characterized by multiple, aneurysmally dilated, blood-filled cavities with highly malignant sarcomatoid cells in the peripheral rim and septa. Localization of TOS in the lumbosacral region of the spine leads to persistent and irreversible neurological changes in the lower extremities and pelvic organs. Surgical removal is the standard treatment for many oncological diseases of bones and soft tissues. Extensive resection of malignant tumors together with the affected surrounding tissues, the use of radiation therapy with the occurrence of degenerative and dystrophic changes, exposure of the bone and ligamentous structures of the spine or spinal cord, radiation dermatitis and necrosis, and impaired reparative processes lead to complex defects. **Objective.** To study and evaluate the effectiveness of surgical treatment of complex soft tissue defects of the lumbosacral spine after tumor removal. **Materials and methods.** We present a clinical case of closure of a soft tissue defect of the lumbosacral-iliac region using bilateral expanded perforated lumbosacral propeller flaps. **Conclusions.** The presented clinical observation confirms the difficulty of treating complex defects of the lumbosacral-iliac region after removal of telangiectatic osteosarcoma and emphasizes the importance of choosing the correct tactics for surgical treatment of the latter.

Key words: osteosarcoma; spinal lesions; purulent necrotic wound; bone resection; skin grafting; perforating vessels; perforating flaps.

Адреса для листування:

Ковальчук Олександр Ігорович
02055, Київ, вул. Анни Ахматової, 17, кв. 5
E-mail: o.kovalchuk@nuozu.edu.ua

Correspondence:

Oleksandr Kovalchuk
5 apt., 17 Anna Akhmatova str., Kyiv, 02055
E-mail: o.kovalchuk@nuozu.edu.ua



АКТУАЛЬНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО



Спеціалізоване фахове видання
для лікарів різних спеціальностей
«Український медичний часопис»



Науково-практичний журнал «Клінічна онкологія» для клінічних онкологів, хірургів-онкологів, онкогематологів, хіміотерапевтів та суміжних спеціальностей

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ РЕСУРСИ
ДЛЯ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ
ВІД «МОРІОН» — ДЛЯ ТИХ,
КОМУ ВАЖЛИВО БУТИ В КУРСІ
СВІТОВОЇ МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА
ПРАКТИКИ



Провідна спеціалізована інформаційна
платформа для фармацевтів
«Щотижневик АПТЕКА»



Довідник лікарських засобів
№ 1 в Україні

МИ ПРАГНЕМО ВИЛІКУВАТИ!

РАК ЛЕГЕНЬ



AstraZeneca 

Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Матеріал підготовлений: ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54.
UA-5546. Approved July 2024