

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

T. 14 • № 4 (56) • 2024

ЭКСПЕРТНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО

АНОНСИ

Проведення мобілізаційних курсів та аферезу CD34⁺.
Досвід Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

C. 315–318

ХЛЛ у контексті доказової медицини: як міжнародні рекомендації співвідносяться з українською практикою?

C. 353–360

Рідкісна форма метастазування нирково-клітинного раку в малу слинну залозу: клінічний випадок

C. 364–367



ІБРАНС
палбоцикліб

ІБРАНС®
в якості першої
лінії терапії мРМЗ*:

від ефективності в клінічних дослідженнях — до ефективності в реальній клінічній практиці

Впевненість на основі даних про ЗВ

- ІБРАНС® в якості першої лінії терапії HR+/HER2- мPM3 подовжує мЗВ до >50 місяців як у дослідженні PALOMA-2¹ (n=666), так і в дослідженні P-REALITY X¹, за даними когорти із реальної клінічної практики (n=2888)^{1,2}
 - Дані дослідження P-REALITY X¹ (n=2888) свідчать про те, що ІБРАНС® підвищує медіану виживаності на 14 місяців у разі комбінації з ІА у пацієнтів з HR+/HER2- мPM3 у першій лінії терапії²
- мЗВ у випадку застосування ІБРАНС® у комбінації із ІА досягла 57,8 місяця (95% ДІ 47,2–н/д) порівняно із 43,5 місяця (95% ДІ 37,6–48,9) для монотерапії ІА^{5,2}

*HR+/HER2- mPM3.

ІБРАНС® плюс летрозол у дослідженні
PALOMA-2: жінки в період постменопаузи
HR+/HER2- мРМЗ.

ІБРАНС® плюс ІА в дослідженні РКП
P-REALITY X HR+/HER2- мРМЗ: 1% чоловік
і 99% жінок у період постменопаузи.

§Після застосування методу псевдорандомізації.

Примітки: ДІ – довірчий інтервал; HR+ – гормон-рецептор-позитивний; ЗВ – загальна виживаність; ІА – інгібітор ароматази; мРМЗ – метастатичний рак молочної залози; н/д – не досягнуто; РКП – дані реальної клінічної практики; мЗВ – медіана загальної виживаності; HER2- – негативний за рецептором епідермального фактора росту людини 2.

1. Finn R.S. et al. J. Clin. Onkol., 2022, 40 (suppl. 17): LBA1003.
2. Ruqo H.S. et al. Ann. Onkol., 2022, 33 (suppl. 3): S202.

Тільки для медичних працівників



«Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4В,
тел.: +38 (044) 391-60-50

З питань медичної інформації
звертайтеся на електронну адресу:
MedInfo.Ukraine@pfizer.com



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ
ЗАСНОВАНО У 1928 РОЦІ

[illegible]

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



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

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

після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих 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 вискоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланою, cHL,

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



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

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

UA-KEY-00442

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

О.В. Єфіменко 292

КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

І.А. Крячок 293

АКТУАЛЬНО

Є.В. Лук'яничук

Мультидисциплінарний підхід в лікуванні
раку молочної залози в історичній перспективі 295

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

А. Бурлака, В. Безверхний, А. Микитюк, М. Дулик,
А. Шудрак, В. Звірич, С. Земсков, В. Скиба

Вплив індексу пухлинного навантаження печінки на післяопераційні ускладнення
та виживаність при метастатичному колоректальному раку 301

Е.В. Лукач, Ю.О. Серезько, Є.М. Цимбалюк

Особливості лікування хворих на рак гортані 306

М.В. Артеменко, І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізіон, Д.І. Аверін

Аналіз мінімізації витрат на неoad'ювантне лікування
люмінального В HER2/неу-негативного раку молочної залози:
хіміотерапія проти гормонотерапії 309

І.А. Крячок, Х.П. Райник, Н.В. Шокун, А.С. Буртна

Проведення мобілізаційних курсів та аферезу CD34⁺. Досвід Державного
некомерційного підприємства «Національний інститут раку» 315

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

І.Л. Неміш

KEYNOTE-006: результати 10-річного спостереження застосування
пембролізумабу порівняно з іпілімумабом при поширеній меланомі 319

І.Л. Неміш

7-річний аналіз ефективності пембролізумабу в ад'ювантному
режимі порівняно з плацебо при меланомі III стадії
в межах дослідження EORTC1325 / KEYNOTE-054 328

І.Л. Неміш

Довготривале спостереження, повторне лікування та перехресний
аналіз застосування пембролізумабу порівняно з плацебо в ад'ювантному режимі
при меланомі високого ризику II стадії в дослідженні KEYNOTE-716 335

Переваги та ризики застосування інгібіторів CDK4/6,

зокрема палбоциклібу, у першій лінії терапії HR+
метастатичного раку молочної залози 338

А.В. Свінціцький, В.В. Климова, С.С. Сендецький

Використання штучного інтелекту в медицині,
хірургії, стоматології, онкології 342

І.І. Лісний, Х.А. Закальська

Мідазолам у сучасній анестезіології та інтенсивній терапії 346

І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, Ю.В. Мороз

ХІЛІ у контексті доказової медицини: як міжнародні
рекомендації співвідносяться з українською практикою? 353

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

В.Л. Дронова, О.І. Дронов, С.А. Лялькін, О.М. Мокрик, Р.С. Теслюк

Власний досвід лікування раку грудної залози,
уперше виявленого на 28–29-му тижні вагітності 361

Р.Р. Антонів, І.Д. Костишин, Г.А. Гірна, В.В. Бойко,

П.І. Михайлюк, А.М. Писар, І.П. Семенів

Рідкісна форма метастазування нирково-клітинного раку
в малу слинну залозу: клінічний випадок 364

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, № 4 (56), 2024

Рекомендовано

Вченою радою

ДНП «Національний
інститут раку»

Протокол № 9 від 17.12.2024 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)

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 27.12.2024 р.

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

Ум. друк. арк. 9,53
Обл.-вид. арк. 12,32
Наклад 500 прим.
Зам. № 3001/25
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

MANAGING EDITOR COLUMN

O.V. Efimenko 292

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN

I.A. Kryachok 293

TOPICAL

Y.V. Lukyanchuk

**A Multidisciplinary Approach to Breast Cancer
Treatment in Historical Perspective** 295

ORIGINAL ARTICLES

*A. Burlaka, V. Bezverhnyi, A. Myktyuk, M. Dupyk, V. Zvirych,
A. Shudrak, S. Zemskov, V. Skyba*

**The impact of tumor burden score on postoperative morbidity
and survival in colorectal cancer patients with liver metastases** 301

E.V. Lukach, Yu.O. Serezhko, E.M. Tsybalyuk

Peculiarities of treatment of patients with laryngeal cancer 306

M.V. Artemenko, I.M. Bondarenko, V.F. Zavizion, D.I. Avierin

**Cost minimization analysis of neoadjuvant treatment
of luminal B HER2/neu-negative breast cancer:
chemotherapy versus hormone therapy** 309

I.A. Kryachok, K.P. Rainyk, N.V. Shokun, A.S. Burtma

**Conducting mobilization courses and apheresis of CD34⁺.
Experience of the Nonprofit Organization National Cancer Institute** 315

REVIEW ARTICLES

I.L. Nemish

**KEYNOTE-006 study: results of 10-year follow-up
of pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma** 319

I.L. Nemish

**Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab
versus placebo in stage III melanoma in the
EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial** 328

I.L. Nemish

**Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy
for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up,
Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716** 335

**Advantages and risks of using CDK4/6 inhibitors,
including palbociclib, in first-line therapy for HR+
metastatic breast cancer** 338

A.V. Svintsitskyi, V.V. Klymova, S.S. Sendetskyi

**Use of artificial intelligence in medicine, surgery,
dentistry, and oncology** 342

I.I. Lisnyy, K.A. Zakalska

Midazolam in modern anesthesiology and intensive care 346

I.A. Kryachok, I.B. Tytorenko, Y.V. Moroz

**CLL in the context of evidence-based medicine:
how do international guidelines align with Ukrainian practice?** 353

CASE FROM PRACTICE

V.L. Dronova, O.I. Dronov, S.A. Lyalkin, O.M. Mokryk, R.S. Tesliuk

**Experience of management of breast cancer in pregnant
patient of 28–29 weeks of gestation** 361

R.R. Antoniv, I.D. Kostyshyn, G.A. Girna, V.V. Boyko,

P.I. Mykhailiuk, A.M. Pysar, I.P. Semeniv
**A rare form of renal cell cancer metastasis
to the minor salivary gland: a clinical case** 364

В Україні злоякісні новоутворення посідають 2-ге місце серед причин смертності, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням.

Ці тенденції зумовлюють нагальну потребу в заходах глобальної та національної політики охорони здоров'я для зменшення тягаря раку, що передбачає як зусилля з профілактики та раннього виявлення, так і розширення доступу до лікування.

Рання діагностика раку — це запорука його успішного лікування. У сучасній медицині діє золотий принцип: «Захворюванню легше запобігти, ніж лікувати». Завдяки сучасним підходам до діагностики й лікування з'являється дедалі більше можливостей вчасно виявляти хвороби та розпочинати ефективне лікування.

Усвідомлюючи важливість профілактики онкохвороб, медичні заклади активно долучаються до скринінгових процесів у боротьбі зі злоякісними захворюваннями. У 2024 році впроваджено низку сучасних проєктів:

— **Інформаційний проєкт «Онкоосвідомість»**, спрямований на підвищення рівня онкообізнаності населення та онконастороженості серед лікарів.

Цикл відеопрограм охоплює відповіді авторитетних фахівців на найпоширеніші запитання пацієнтів та їхніх родичів. Провідні фахівці-онкологи розвінчують поширені міфи; дають вичерпні відповіді на складні запитання; надають роз'яснення й практичні поради з профілактики, діагностики та лікування новоутворень.

Головна мета проєкту — допомогти українцям усвідомлено підходити до свого здоров'я, вчасно звертатися до лікаря та розуміти важливість та необхідність регулярних скринінгових обстежень. Тобто сприяння реалізації політики боротьби проти раку для всіх може не тільки виявити і перемогти онкопатологію, а й допомогти свідомо жити.

— **Виїзні тренінги для сімейних лікарів**. Команда науковців та лікарів Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (НІР) організувала серію з 5 виїзних практичних конференцій у Чернігові, Дніпрі, Полтаві, Харкові та Миколаєві.

Програма заходів включала:

- лекції провідних онкологів про сучасні методи діагностики;
- практичні майстер-класи з використанням манекенів та дерматоскопів;
- тренінги з маршрутизації пацієнтів для забезпечення доступу до лікування на всіх рівнях.

Теми охоплювали:

- рак шкіри: методи діагностики та профілактики;
- рак передміхурової залози у чоловіків віком старше 40 років;
- рак грудної залози: стандарти, обстеження та профілактика;



- рак шийки матки: вакцинація як ключовий метод профілактики;
- колоректальний рак: сучасні підходи до скринінгу;
- догляд за онкопацієнтами: контроль больового синдрому та нутритивна недостатність.

Кожна поїздка не лише надавала лікарям нові знання, але й сприяла створенню ефективних механізмів співпраці між місцевими медичними закладами та НІР, продемонструвала можливість і необхідність, плідність і результативність таких комплексних заходів.

— **Мобільний консультативно-діагностичний центр**. За підтримки Благодійного фонду «МХП-Громада» в рамках проєкту «Подбай про своє здоров'я» організовано роботу мобільного консультативно-діагностичного центру. Його основна місія — забезпечити доступ жінок у віддалених громадах до якісних скринінгових обстежень на новоутворення грудної залози та шийки матки, забезпечуючи доступ до сучасної діагностики та консультацій.

За 3 міс роботи в центрі обстежено понад 1200 жінок у Барішівській, Миронівській громадах Київської області та с. Степанці Черкаської обл.; надано понад 4000 послуг, виявлено понад 100 клінічних випадків, що потребують дообстеження або лікування. У 2025 році мобільний консультативно-діагностичний центр продовжить свою роботу в інших громадах.

Ще один виїзний захід відбувся у прифронтовій Дружківці на запрошення Донецької обласної військово-цивільної адміністрації. Понад 200 військовослужбовців пройшли обстеження; у 13% усіх пацієнтів виявлено стани, що потребували подальших діагностичних процедур. Вони були скеровані до Краматорського онкодиспансеру.

Співпрацюючи із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародним агентством з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer — IARC) та Європейського товариства онкологічних медсестер (The European Oncology Nursing Society — EONS), в Україні активно впроваджуються світові стандарти ранньої діагностики та лікування онкопатології. Завдяки такій співпраці створюються ефективні скринінгові програми, які охоплюють навіть найвіддаленіші громади. Інноваційні підходи, системна робота з лікарями та мобільні центри діагностики роблять онкологічну допомогу доступною у складніших умовах сьогодення. Усе більше українців отримують повноцінне лікування, а отже, пацієнти мають шанс на одужання та повноцінне життя.

Не відкладайте турботу про себе на завтра — подбайте про своє здоров'я, пройдіть профілактичне обстеження, адже своєчасна діагностика рятує життя!

З повагою
шеф-редакторка Олена ЄФІМЕНКО

Журнал «Клінічна онкологія» продовжує публікацію оглядових, оригінальних статей онкологічної тематики, а також актуальних повідомлень, цікавих випадків з практики.

У статтях «7-річний аналіз ефективності пембролізумабу в ад'ювантному режимі порівняно з плацебо при меланомі III стадії в межах дослідження EORTC1325 / KEYNOTE-054»; «KEYNOTE-006: результати 10-річного спостереження застосування пембролізумабу порівняно з іпілімумабом при поширеній меланомі»; «Довготривале спостереження, повторне лікування та перехресний аналіз застосування пембролізумабу порівняно з плацебо в ад'ювантному режимі при меланомі високого ризику II стадії в дослідженні KEYNOTE-716» оприлюднено результати дослідження з використанням пембролізумабу при лікуванні меланоми.

Підсумки науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід у лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі» висвітлено в статті «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі». Спікери форуму — провідні фахівці, які поділилися досвідом командної роботи за терапевтичним напрямом «Онкологія» під час неординарного за змістом та нетрадиційного за форматом заходу, слухачі якого стали учасниками засідань мультидисциплінарного консиліуму в контексті реального клінічного випадку, розглянутого у 10-річній ретроспективі та реаліях можливостей сучасної онкології.

Стаття «Переваги та ризики застосування інгібіторів CDK4/6, зокрема палбоциклібу, у першій лінії терапії HR+ метастатичного раку молочної залози» присвячена ендокринній терапії (ЕТ), зокрема на основі інгібіторів ароматази (ІА), є стандартом лікування HR+ раку молочної залози (PM3), але її ефективність обмежується розвитком резистентності до терапії. Інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) 4/6, такі як палбоцикліб, значно розширили можливості лікування HR+ PM3, зупиняючи клітинний цикл пухлинних клітин на фазі G1.

У статті «Особливості лікування хворих на рак гортані» обґрунтовано ефективність хірургічного і консервативного лікування 253 хворих на новоутворення гортані. Не отримано статистично достовірної різниці між показниками загальної 3-річної виживаності хворих на рак гортані з хірургічним або консервативним лікуванням на першому етапі. Однак безпідійна 3-річна виживаність осіб з цією онкопатологією була достовірно вищою у пацієнтів з раком гортані з хірургічним лікуванням на першому етапі. Метастази в регіонарні лімфатичні вузли частіше відмічаються при новоутворенні надголосникового відділу гортані.

Стаття «Вплив індексу пухлинного навантаження печінки на післяопераційні ускладнення та виживаність при метастатичному колоректальному раку» присвячена визначенню можливих кореляційних зв'язків між індексом пухлинного навантаження, онкологічним прогнозом та післяопераційними ускладненнями в оперованих хворих з метастатичними формами колоректального раку на національній популяційній вибірці. Встановлено, що індекс пухлинного навантаження може бути застосований до національної популяції хворих на колоректальний рак із метастатичною хворобою. Модель має потенціал прогнозування загальної виживаності та хірургічних ускладнень.

Метою дослідження, описаного у статті «Аналіз мінімізації витрат на неоад'ювантне лікування люмінального B HER2/neu-негативного раку молочної залози: хіміотерапія проти гормонотерапії», було фармакоеконімічне порівняння вартості неоад'ювантної хіміотерапії та неоад'ювантної ендокринної терапії. При практично однакових



безпосередніх результатах неоад'ювантної хіміє- та ендокринної терапії раннього люмінального B HER2/neu-негативного раку молочної залози з урахуванням фармакоеконімічного аналізу методом «мінімізації витрат» ендокринна терапія є варіантом вибору, який дозволяє суттєво зекономити кошти на лікування, що є надзвичайно важливим у період фінансово-економічної скрути. Утім не можна орієнтуватися винятково на результати фармакоеконімічних розрахунків, оскільки на сьогодні віддалені результати терапії доки залишаються недостатньо вивченими. Тож при виборі тактики неоад'ювантного лікування мультидисциплінарною командою має враховуватися багатofакторний аналіз кожної окремої пацієнтки.

Останніми роками суттєво підвищився інтерес до технологій штучного інтелекту та їх використання в медичній практиці. Алгоритми штучного інтелекту, а саме машинне та глибинне навчання, а також згорткові нейронні мережі мають значні перспективи в галузі медичної візуалізації: від розпізнавання, обробки та реконструкції зображень до автоматизованого аналізу та класифікації. У статті «Використання штучного інтелекту в медицині, хірургії, стоматології, онкології» наведено систематичний огляд сучасної медичної літератури щодо використання штучного інтелекту в хірургії, стоматології та онкології.

У статті «Проведення мобілізаційних курсів та аферезу CD34⁺. Досвід Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» проведено аналіз видів мобілізаційних курсів, протоколів процедури аферезу CD34⁺ та факторів, які впливають на ефективність мобілізації та подальшої колекції стовбурових клітин периферичної крові, розроблено підходи до удосконалення цих етапів високодозової хіміотерапії + аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Статтю «Мідазолам у сучасній анестезіології та інтенсивній терапії» присвячено вивченню можливостей застосування мідазоламу в анестезіологічній практиці. Цей бензодіазепіновий гіпнотик короткої дії може посилювати знеболювальну дію інших анестетиків, але сам собою не зумовлює такий ефект. Перевагою цього препарату є його мінімальний вплив на серцево-судинну систему. Встановлено, що мідазолам є одним із найчастіше застосовуваних седативних засобів під час діагностичних інвазивних процедур, а також у відділеннях інтенсивної терапії.

У статті «ХЛЛ у контексті доказової медицини: як міжнародні рекомендації співвідносяться з українською практикою?» проведено аналіз сучасних рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) та Уніфікованого клінічного протоколу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України щодо лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). Встановлено, що сучасна терапія базується на індивідуальному підході з урахуванням генетичних маркерів, загального стану здоров'я пацієнтів і супутніх патологічних станів. Окреслено переваги таргетної терапії, зокрема роль інгібіторів тирозинкінази Брутона (ВТК) та BCL2, у лікуванні ХЛЛ на різних етапах лікування. Результати дослідження підкреслюють важливість інтеграції міжнародного досвіду в національну практику.

У статті «Власний досвід лікування раку грудної залози, уперше виявленого на 28–29-му тижні вагітності» представлений клінічний випадок ведення агресивного підтипу раку грудної

залози у вагітної. Частота розвитку злоякісних пухлин під час вагітності, за даними світової наукової літератури, становить 1 випадок на 2000–3000 вагітностей, останніми роками відмічається тенденція до її підвищення. Рак грудної залози є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень, що діагностують під час вагітності, і здебільшого виявляється у I–II триместрах. Представлене клінічне спостереження підтверджує необхідність мультидисциплінарного підходу в ухваленні рішення щодо тактики лікування вагітної пацієнтки з новоутворенням.

Клінічний випадок, представлений у статті *«Рідкісна форма метастазування нирково-клітинного раку в малу слинну залозу: клінічний випадок»*, підтверджує, що метастатичне ураження слинної залози — рідкісна форма маніфестації нирково-клітинного новоутворення. Проведення імуногістохімічного аналізу дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм при метастатичному ураженні

слинних залоз. Комбіноване лікування високодиференційованого олігометастатичного нирково-клітинного раку, що включає проведення циторедуктивної нефректомії та метастазектомії солітарного вогнища з наступною системною терапією, дає обнадійливі результати щодо загальної та канцер-специфічної виживаності у пацієнтів молодого віку. Важливе значення для своєчасної діагностики та підвищення ефективності лікування нетривіальних форм метастазування новоутворень нирки мають мультидисциплінарний підхід та тісна співпраця лікувальної та діагностичної ланок високоспеціалізованої онкологічної допомоги.

Висловлюємо щирі подяку авторам статей та запрошуємо представників наукової спільноти долучатися до співпраці в журналі «Клінічна онкологія».

*З повагою
головна редакторка Ірина КРЯЧОК*

Мультидисциплінарний підхід в лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33740

У вересні 2024 р. відбулася науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні раку молочної залози в історичній перспективі». Спікери форуму — провідні фахівці, які поділилися досвідом командної роботи за терапевтичним напрямком «Онкологія» у межах неординарного за змістом та нетрадиційного за форматом заходу, слухачі якого стали учасниками показового засідання мультидисциплінарного консиліуму (МДК) в контексті реального клінічного випадку, розглянутого у 10-річній ретроспективі та реаліях можливостей сучасної онкології.

Ключові слова: BRCA1/2; PARP-інгібітори; олапариб; рак грудної залози.

Відкрив конференцію керівник центру мамології Лікарні ізраїльської онкології LISOD Андрій Жигулін, розкривши у своїй доповіді принципи роботи і напрямки розвитку мультидисциплінарного підходу в лікуванні раку грудної залози (РГЗ). Доповідач розглянув стратегії лікування онкологічних захворювань і наголосив, що правильне лікування починається з правильного діагнозу, а саме з визначення стадії захворювання за TNM та біологічних характеристик пухлини (гістологічного типу, результатів імуногістохімії (ІГХ), молекулярно-генетичних особливостей). Важливо враховувати параметри пацієнта, супутню патологію, можливі ускладнення та вартість лікування, необхідність фізичної, психологічної та соціальної реабілітації хворого, а також можливості лікувальної установи та системи загалом. Складові лікування РГЗ являють собою довгий перелік — це діагностика, що включає скринінг, візуалізаційні (наприклад комп'ютерна томографія (КТ)), гістологічні та молекулярно-генетичні обстеження, онкологічний консиліум, паліативну та системну терапію (хіміотерапію (ХТ), гормонотерапію, таргетну терапію, імунотерапію), знеболення, догляд, симптоматичну терапію, променеву терапію (ПТ), оперативне втручання та хоспіс. На практиці комплексний клінічний підхід втілюється в низку послідовних етапів — таких як хірургія (регіонарне стадіювання, відтермінована реконструкція), радіотерапія, системна терапія (ХТ, гормонотерапія), супровід пацієнта (реабілітація, фізіотерапія, психологічне консультування), соціальна адаптація, професійна адаптація, спостереження, регулярні огляди та обстеження, формування бази даних, аналіз результатів лікування.

Історія створення МДК відносить нас до 1986 р., коли в доповіді Комісії Форреста на замовлення уряду Великої Британії були запропоновані нові принципи скринінгу РГЗ. Серед іншого зазначалося, що пацієнти з високим клінічним індексом підозри на онкопатологію мають проходити — тепер уже класичну — «потрійну оцінку», яка включає триаду клінічного, радіологічного оглядів та гістопатологічного аналізу зразків тканин. У висновку комісії зазначено, що оцінка виявлених аномалій потребує спеціальних методів. Ці методи найкраще впроваджуються спеціалізованою мультидисциплінарною командою у складі клініциста, радіолога та патологоанатома, які навчені діагностичі захворювань грудної залози, а також рентгенлаборанта, спеціалізованої медсестри та працівника реєстрації. Наявність таких команд є важливою передумовою створення служби скринінгу на РГЗ. У результаті експертна консультативна група міністерства охорони здоров'я Англії та Уельсу з питань раку визначила формування онкологічних МДК «необхідною умовою, і лікарні прийняли цей підхід повсюдно». Подальші порівняльні дослідження виявили значну різницю між клінічними результатами традиційного та мультидисциплінарного підходів до лікування РГЗ на користь останнього.

Тож на сьогодні мультидисциплінарний підхід — це інтегрований командний підхід до лікування онкологічних захво-

рювань, у якому в процес залучені медичні працівники, кожен із власним досвідом, які розглядають усі засновані на принципах доказової медицини варіанти лікування та спільно і зацікавлено розробляють план для кожного пацієнта на індивідуальній основі. МДК представлена групою спеціалістів різних галузей охорони здоров'я, які збираються разом у певний час (фізично в одному місці чи дистанційно) для обговорення проблем конкретних хворих, і кожен з яких може самостійно, спираючись на принципи доказової медицини, робити свій внесок у діагностичні та лікувальні рішення щодо пацієнта. Мета такого підходу — досягнення максимальної ефективності терапії, що полягає в міждисциплінарному професіоналізмі лікарів, колегіальній співпраці, пацієнтоцентричності та професійній відповідальності.

Остаточне рішення щодо лікування ухвалюється лише на міждисциплінарному консиліумі за участю всіх дотичних лікарів з урахуванням думки добре поінформованого пацієнта. Робота МДК потребує координації та співпраці лікарів різних спеціальностей за умови, що всі її члени працюють на високому професійному рівні за спільними стандартами та професійною ідеологією, згідно з принципами доказової медицини. Спільне колегіальне рішення МДК засноване на доказовій медицині, мінімізує помилки і є більш точним та ефективним, ніж сума думок кожного фахівця окремо. Такий підхід покращує зв'язок між різними медичними спеціальностями, підвищує освітній рівень лікарів, сприяє зниженню вартості лікування та підвищенню його ефективності. Натомість відсутність мультидисциплінарного обговорення значно підвищує ймовірність помилок та призначення неадекватної терапії (надмірної чи недостатньої). Організаційні форми функціонування МДК включають мультидисциплінарний консиліум (регулярні зустрічі для ухвалення і оформлення рішень), мультидисциплінарну клініку (безперервний процес взаємодії лікарів різних спеціальностей у процесі супроводу пацієнта), організаційно-технічне забезпечення (наявність спеціально виділеного часу та погодженого розкладу для всіх учасників, зручного та обладнаного приміщення, можливості переглядати візуальні матеріали та адекватного дистанційного зв'язку).

Доповідач акцентував увагу на важливості ролі авторитетного лідера, який модерує весь процес та слідкує за дотриманням визначених правил і стандартів, та секретаря, який відповідає за належне оформлення документації.

Окремо підкреслено необхідність адекватного формування списку пацієнтів та їх представлення. За повноцінне попереднє обстеження, збір анамнезу та доповідь про хворого колегам відповідає лікуючий лікар. Розподіл пацієнтів проводиться за категоріями, такими як первинні пацієнти (визначення адекватності обстежень та стратегії лікування); хворі, які закінчили певний етап лікування і потребують уточнення наступного етапу (хірургія, неoad'ювантна терапія); пацієнти під спостереженням (черговими плановими обстеженнями), уточнення наступного етапу (хірургія, неoad'ювантна терапія, ад'ювантне лікування); хворі без змін (можуть не виноситися

на обговорення); пацієнти з підозрілими знахідками (потребують змін у плані обстеження); пацієнти з ускладненнями (потребують змін чи корекції лікування); особи з метастазами (оцінка ефективності чергового етапу лікування, потребують чи не потребують змін терапії). Принципи формування діагнозу МДК полягають у максимальній інформативності, відповідності стандартам Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), номенклатурі хірургічних маніпуляцій, спільній стилістиці, універсальності і традиційності, ретельності та точності в деталях за максимальної лаконічності та адаптивності до наявної бази даних.

Надалі автор звернув увагу на актуальні проблеми, що виникають у процесі впровадження МДК у вітчизняну клінічну практику — це брак часу та ресурсів, опір персоналу змінам, внутрішні психологічні перешкоди в колективі, використання різних базових настанов, відсутня чи недостатня формалізація даних та їх аналіз. Оцінка результатів роботи МДК має включати аналіз клінічних результатів, задоволеності хворих, задоволеності лікарів, тривалості діагностичного процесу, участі в клінічних дослідженнях та дотримання міжнародних рекомендацій, показників виживаності пацієнтів.

В якості прикладу доповідач презентував організаційну структуру МДК у Лікарні ізраїльської онкології LISOD, де він очолює мамологічний центр. У складі мамологічного МДК LISOD є як постійні члени (клінічні онкологи, хімістерапевти, хірург-маммолог, радіолог-діагност, радіаційний онколог), так і тимчасові члени на запрошення (патоморфолог, генетик, репродуктолог), а також голова консиліуму — головний клінічний онколог, а також секретар. МДК LISOD має контакт на постійній основі із супервайзером-консультантом професором Ідо Вольфом (Ізраїль). Для формування розкладу до роботи МДК залучені медичні адміністратори та за потреби реабілітолог, медичний психолог, нутриціолог. Періодичність та тривалість засідань — вівторок та п'ятниця, 40–60 хв на обговорення та 30–40 хв на оформлення висновків.

Щодо винесення на обговорення пацієнтів на консиліум, то обов'язковими до вибору для обговорення є первинні пацієнти, хворі, які закінчили певний етап лікування і потребують уточнення наступного етапу, пацієнти з прогресією чи ускладненнями на тлі призначеної терапії. Необов'язкові до обговорення хворі під спостереженням та без погіршення стану.

Доповідач зазначив, що, попри значний досвід, досі існують проблеми організації роботи МДК у LISOD, найважливішою з яких є проблема створення актуальної, повноцінної та зручної бази даних. Поза цим, непересічний досвід LISOD у створенні й організації роботи МДК безумовно стане в нагоді клінічним фахівцям, які прагнуть втілювати мультидисциплінарний підхід в інших лікувальних установах.

Надалі в межах конференції відбулося показове засідання МДК, в ролі учасників якого виступили доповідачі Андрій Валентинович Жигулін; Максим Сергійович Єрмаков, клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD; Марина Вячеславівна Соколовська, кандидатка медичних наук, доцентка, лікарка — променева терапевтка Лікарні ізраїльської онкології LISOD; Андрій В'ячеславович Гурандо, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-рентгенолог I категорії, лікар з ультразвукової діагностики (УЗД) II категорії; Марина Віталіївна Слісаренко, лікарка-патологиня Медичної лабораторії CSD Lab; Софія Сергіївна Лівшун, генетик Медичної лабораторії CSD Lab.

Учасники на прикладі реального клінічного випадку РГЗ продемонстрували можливості, переваги, організаційні особливості, проблеми та результати роботи МДК у ретроспективі й за умов сучасних світових досягнень і теперішніх вітчизняних реалій.

Пацієнтка М., 1986 р.н. (28 років на момент першого звернення), без сімейного анамнезу, у періоді пременопаузи, звернулася зі скаргами на наявність утворення в правій грудній залозі. Призначене обстеження: УЗД, мамографія, трепан-біопсія утворення, позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) / КТ), генетичний аналіз. На етапі первинної діагностики УЗД грудних залоз від вересня 2014 р. виявлено, що справа на 2 год візуалізується неоднорідне гіпоехогенне утворення неправильної форми з чіткими контурами 2.2×1.6 см. Відстань до шкіри близько 1,0 см, до соска >1,0 см. Видимі пахові лімфовузли не збільшені, диференціація шарів збережена. Висновок: РГЗ праворуч без ознак залучення пахових лімфовузлів, ліворуч — без особливостей. За підсумком консультацій, наданих мамограм від вересня 2014 р. залозиста тканина неоднорідної щільності, частково залозиста та частково жирова. Праворуч у верхньо-внутрішньому квадранті визначається округле утворення з нечітким контуром 2,0 см у діаметрі, патологічні кальцифікати не візуалізуються. Висновок: РГЗ праворуч без ознак залучення пахових лімфовузлів, ліворуч — без особливостей. За допомогою мікроскопічного дослідження встановлено, що тканина грудної залози має некрози та велике рубцювання поряд із солідними проліфератами атипового протокового епітелію з поліморфними ядрами. У імуногістохімічному дослідженні зафіксовано, що пухлина ER-негативна, PR-негативна, HER2/неу-негативна, Ki-67 — 30%. У підсумку дослідження біоптатів правої грудної залози дозволило встановити, що утворення є низькодиференційованою тричі негативною інвазивною неспецифікованого типу протоковою карциномою G3: Elston-Ellis-Score 3+2+3=8. Під час генетичного обстеження методом ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) ДНК периферичної крові від вересня 2014 р. мутацій в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1*, відповідальних за сімейну форму РГЗ та яєчників не виявлено. У результатах системного обстеження ПЕТ / КТ від вересня 2014 р. виявлено метаболічно активне утворення верхньо-медіального квадранту правої грудної залози, що інтимно прилягає до грудного м'яза. ПЕТ / КТ-ознак регіонарного та віддаленого вторинного ураження не встановлено.

Представлено клінічний діагноз та висновок консиліуму від 2014 р.: інвазивна протокова карцинома правої грудної залози cT2(2,2cm)N0M0G3, Ki-67 — 30%, ER-, PR-, HER2/неу-негативна, IIa стадія, II клінічна група. Відсутність поширених мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Рекомендовано хірургічне лікування в обсязі лампектомії / мастектомії (+/- реконструкція) з біопсією сигнального лімфовузла. Об'єм ад'ювантного лікування визначатиметься після одержання результатів гістологічного дослідження операційного матеріалу. Учасникам заходу було запропоновано відповісти на питання для обговорення: наскільки повноцінним є первинне обстеження пацієнтки? Які є показання до системного обстеження? Чи обов'язково проводити ПЕТ / КТ при первинному обстеженні? Які параметри мають вказуватися в радіологічних висновках (УЗД, мамографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ), КТ, ПЕТ / КТ)? Чи достатньо проводити генетичне дослідження методом ПЛР? Чому рекомендовано починати лікування з хірургічного етапу? Враховуючи вік пацієнтки, чи мали проводитися заходи щодо захисту фертильності?

Надано слово радіологу А.В. Гурандо, який зазначив, що слід розглядати подальші заходи з діагностичної візуалізації тільки за наявності ознак та симптомів метастатичної хвороби та для пацієнтів з клінічно високим ризиком. УЗД грудної залози, діагностичний томосинтез, діагностична мамографія та МРТ з контрастом зазвичай доречні для хворої із вперше виявленою клінічною стадією РГЗ від I до IIa (рання стадія), для оцінки локального поширення захворювання. Ці процедури є взаємодоповнювальними, тобто призначається більше 1 процедури в комплексі або одночасно, де кожна процедура надає унікальну клінічну інформацію для ефективного менеджменту лікування пацієнта.

С.С. Лівшун окреслила можливості сучасних генетичних досліджень порівняно з генетичними дослідженнями, які були доступні у 2014 р.

ПЛР — це лабораторний метод швидкого підвищення низьких концентрацій бажаних фрагментів ДНК у певному досліджуваному зразку. ПЛР передбачає використання коротких синтетичних фрагментів ДНК, які називаються праймерами, для вибору ділянки геному, що потрібно ампліфікувати, а потім кілька циклів синтезу ДНК для ампліфікації цієї ділянки. Метод ПЛР дозволяє детектувати тільки вже відомі мутації. Мультиплексування є ускладненим при використанні ПЛР. Отже, ПЛР зазвичай є ефективним вибором, коли кількість досліджуваних мішеней невелика (≤ 20 мутацій). Наразі доступне секвенування наступного покоління (next generation sequencing — NGS), або масове паралельне секвенування, чи високопродуктивне секвенування. Це метод визначення первинної структури (послідовності нуклеотидів) досліджуваної молекули ДНК, який дозволяє секвенувати велику кількість фрагментів паралельно (що неможливо за допомогою традиційного секвенування за Сенгером). NGS дозволяє одночасно секвенувати необмежену кількість генів і детектувати необмежену кількість мутацій, виявляти рідкісні або ще не описані генетичні зміни.

На момент встановлення діагнозу в арсеналі лікарів-генетиків не було іншого вибору, окрім ПЛР-дослідження, але сьогодні, безумовно, пацієнтці було б призначено генетичний аналіз методом NGS. На сьогодні в контексті пошуку спадкових мутацій при РГЗ ПЛР варто застосовувати лише тоді, коли відомо, що у сім'ї наявна певна мутація, і лікар шукає конкретно її. Важливо, що наразі в Україні доступна можливість безплатного тестування генів *BRCA1/2* для пацієнтів із вперше діагнованим інвазивним немєтастатичним HER2-негативним РГЗ.

Клінічний онколог М.С. Єрмаков зазначив, що згідно з рекомендаціями NCCN, пацієнтки з раннім тричі негативним РГЗ (рТНРГЗ) є кандидатами на проведення неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ). Залежно від виявлення мутацій *BRCA1/2* змінюється тактика вибору НАХТ.

У низці клінічних досліджень встановлено, що пацієнти з раннім РГЗ (рРГЗ) та мутаціями *BRCA1/2* зазвичай більш чутливі до стандартної ХТ, ніж пацієнти без *BRCA1/2*-мутацій. Особи з мутаціями *BRCA1/2* дуже добре реагують на стандартну ХТ на основі антрацикліну+таксану незалежно від застосування платини. У дослідженнях фази III клінічних досліджень олапарибу порівняно з плацебо як ад'ювантної терапії HER2-негативного РГЗ з гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* з підвищеним ризиком рецидиву доведено, що застосування олапарибу знижує ризик інвазивного рецидиву або смерті на 42% порівняно з плацебо. Застосування олапарибу продемонструвало значущу користь щодо впливу на показник загальної виживаності (ЗВ) порівняно з плацебо: 4-річна виживаність пацієнтів у групі, що приймала олапариб, становила 90%. У цьому дослідженні досягнуто статистично значущого підвищення показника ЗВ. Різниця між показниками вірогідності рецидиву (ВР) у досліджуваних групах становила 3,4% на користь олапарибу.

Доповідач окремо підкреслив, що всі пацієнтки в період пременопаузи з рРГЗ обов'язково мають бути проінформовані про потенціальний вплив ХТ на фертильність з подальшою пропозицією про варіанти її збереження. Кріоконсервація ооцитів і тканини яєчників є сучасними рекомендованими варіантами збереження фертильності. У системному огляді і метааналізі 13 досліджень для оцінки ефективності та безпеки 2 режимів — ХТ та ХТ + гозерелін у якості НАХТ для пацієнток з рРГЗ (n=873) виявлено, що ХТ + гозерелін значуще знижує частоту передчасного виснаження яєчників та допомагає жінці реалізувати її дітородну функцію краще порівняно із застосуванням тільки ХТ.

Надалі учасники МДК розглянули тактику та техніку виконання I-го хірургічного етапу лікування пацієнтки. Їй проведено онкопластичну лампектомію з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + біопсія сторожових лімфатичних вузлів (БСЛВ) праворуч. Маса видаленої тканини становила 36 г. Хірург-онколог проаналізував вплив генетичного статусу жінки на тактику хірургічного лікування. При негативному результаті щодо мутацій надається перевага лампектомії перед мастектомією. За наявності патогенних та імовірно патогенних мутацій у генах *BRCA1/2* надають перевагу мастектомії.

При цьому однобічна мастектомія є профілактикою іпсилатеральних рецидивів, двобічна мастектомія — профілактикою іпси- та контралатеральних рецидивів. Мутації генів *BRCA1/2* з невизначеною значущістю передбачають стандартний підхід із подальшим спостереженням. Хірург наголосив, що пацієнтка, незважаючи на рекомендації, наполягла на проведенні стандартної операції. Важливою складовою оперативного втручання з видалення пухлини є радіологічний інтраопераційний контроль країв резекції із використанням методів УЗД, мамографії видаленого препарату, МРТ видаленого препарату з урахуванням ефективності та економічної доцільності. Інтраопераційна ультразвукова оцінка препарату — швидка і надійна методика. Мамографічно анонімні препарати злоякісних новоутворень грудної залози, які візуалізуються сонографічно, можуть підтвердити наявність ураження, оцінити його макроскопічні межі та потенційно уникнути повторного оперативного втручання.

Патологія М.В. Слісаренко ознайомила аудиторію з можливостями морфологічного інтраопераційного контролю країв резекції методами цитології, гістології, ІГХ, електропровідності тканин спеціальними датчиками. Інтраопераційна оцінка чистоти країв резекції зазвичай проводиться макроскопічно, цитологічно (мазок-відбиток), гістологічно (заморожені зрізи). Які обмеження інтраопераційної оцінки країв резекції? Це помилки семплінгу, великі зразки / великі пухлини, екстенсивна протокова карцинома *in situ*, інвазивна часточкова карцинома, зразки після НАХТ, артифіційні зміни тканин / якості гістологічних препаратів.

Після оперативного втручання МДК встановив і зафіксував післяопераційний діагноз, висновок консиліуму та подальші рекомендації. Діагноз: інвазивна протокова карцинома правої молочної залози pT2(2,9 см)N0(0/2sn)M0G3. Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/neu-негативна, ІІА стадія, ІІ клінічна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПАР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластикою центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014). Рекомендовано: ад'ювантна ХТ за протоколом АС (доксорубіцин + циклофосфамід; 4 цикли) + паклітаксел (12 щотижневих введень), ад'ювантна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в сумарній осередковій дозі (СОД) 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр /8 фракцій, контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, мамографія щорічно.

Слухачам запропоновано взяти участь в обговоренні питань: наскільки адекватною є рекомендована схема ад'ювантної ХТ? які рекомендації були б зараз і чому? наскільки адекватною є схема ПТ? які рекомендації були б зараз? якою є оптимальна схема реабілітації та спостереження пацієнток з рРГЗ?

Слово надано клінічному онкологу, який зазначив, що відповідно до рекомендацій NCCN ад'ювантна терапія осіб з рТНРГЗ проводиться залежно від патологічної стадії, результатів ПЛР та наявності *BRCA1/2m*. Пацієнти з РГЗ та мутаціями *BRCA1/2* — це окрема група хворих, які мають агресивну форму захворювання. Пацієнти з мутацією *BRCA1/2* на 20 років молодші в середньому на момент встановлення діагнозу порівняно із загальною групою пацієнтів з РГЗ. Вони мають значуще вищу частоту метастазування

у центральну нервову систему (ЦНС) як перший рецидив, до 40 разів вищий довільний ризик розвитку первинного раку яєчників, у 3,5 раза вищий ризик розвитку контралатерального РГЗ порівняно з пацієнтами, які не є носіями таких мутацій. Доповідач відмітив, що хворі на рРГЗ із підвищеним ризиком рецидиву після первинної терапії потребують призначення препаратів, що добре переносяться, для поліпшення та збереження відповіді на лікування. Застосування олапарибу сприяє значному зниженню ризику рецидиву, підвищує виживаність без ознак захворювання (ВБЗ) порівняно з плацебо, зокрема у пацієнтів із мутаціями *BRCA1/2*. Застосування олапарибу знижує ризик смерті на 32%, частоту розвитку інших первинних видів раку, не пов'язаних із грудною залозою, вдвічі порівняно з плацебо.

Променева терапевтка зазначила, що під час форуму St.Gallen (Vienna 2021): Brief summary of the customizing therapies for women with Early Breast Cancer переглянуто багато ключових питань та запропоновано нові рекомендації щодо ад'ювантної ПТ рРГЗ. Консенсусу досягнуто в питаннях об'ємів опромінення, доз та тривалості ПТ. Тому, якщо у 2014 р. пацієнтка отримала ад'ювантну ПТ на ділянку ураженої грудної залози у вигляді СВД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій, то зараз їй була би рекомендована ад'ювантна гіпофракційна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в сумарній вогнищевій дозі (СВД) 40,05 Гр/15 фракцій + boost на ложе видаленої пухлини в СВД 10 Гр/5 фракцій.

Учасники МДК обговорили оптимальну схему спостереження пацієнток з рРГЗ і погодилися з тим, що вона має включати клінічний огляд 1–4 рази впродовж перших 5 років, надалі щорічно + рентгеновська мамографія кожні 12 міс. За відсутності клінічних показань немає необхідності проведення візуалізаційних чи лабораторних досліджень для скринінгу метастазів. Існують дані, які свідчать про те, що програми спостереження (для раку грудної залози I–II стадій), які базуються лише на регулярних клінічних оглядах і щорічній мамографії, настільки ж ефективні, як і більш інтенсивні підходи, засновані на регулярному виконанні лабораторних та інструментальних досліджень, з точки зору своєчасності виявлення рецидивів, ЗВ та якості життя. Лікар-радіолог підкреслив, що немає достовірних даних, які б демонстрували зменшення кількості рецидивів чи підвищення виживаності у пацієнток з передопераційним МРТ. Так, МРТ може бути корисною для оцінки РГЗ до і після передопераційної системної терапії для визначення ступеня захворювання, відповіді на лікування та визначення потенціалу для органозберігаючої операції: при виявленні інших клінічно прихованих захворювань у хворих з паховими метастазами, хворобою Педжета або інвазивною лобулярною карциномою, яка незадовільно визначається при мамографії та УЗД. Потрібно зважати і на те, що хибнопозитивні результати при МРТ грудної залози є поширеним явищем. Хірургічні рішення не мають ґрунтуватися виключно на результатах МРТ, рекомендоване проведення додаткової біопсії із зони МРТ-інтересу. У підсумку користь МРТ у подальшому спостереженні пацієнток після проведеного лікування РГЗ остаточно не визначена, слід розглядати її використання для жінок зі встановленим діагнозом віком до 55 років або для пацієнток з оперованими грудними залозами.

У розглянутому реальному клінічному випадку ад'ювантна ХТ пройшла без ускладнень, ад'ювантна ПТ — з очікуваними променевими реакціями (променевий дерматит середнього ступеня). Хвора пройшла реабілітацію — їй проведено курс лімфодренажного масажу комірцевої зони та верхніх кінцівок. Рекомендовано: ад'ювантну ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел (12 щотижневих введень), ад'ювантну ПТ на ділянку ураженої грудної залози в СОД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій, контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, мамографія щорічно.

На жаль, у травні 2020 р. у пацієнтки виявлено пухлину в контралатеральній грудній залозі. Висновки МДК за результатами обстежень включали:

1) діагноз (5.2020):

- інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози cT2 (2,2 см) N1M0G3, KI-67 — 70%, ER-, PR-, HER2/neu-негативний;
- інвазивна протокова карцинома правої грудної залози pT2 (2,2 см)N0(0/10) M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/neu-негативний, ІА стадія, ІІ кваліфікаційна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластиною центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014), ад'ювантної ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел (12 щотижневих введень), ад'ювантної ПТ на ділянку правої грудної залози в СВД 50 Гр/25 фракцій + boost на ложе пухлини 16 Гр/8 фракцій;

2) рекомендації: НАХТ за протоколом доцетаксел + карбоплатин (6 циклів). У процесі лікування спостереження хірурга для визначення показань до розмітки пухлини.

Пацієнтці проведено 4 цикли неоад'ювантної поліхімієтерапії (НАПХТ) за протоколом доцетаксел + карбоплатин з вираженою гематотоксичністю та повною клінічною відповіддю.

Присутнім запропоновані питання для обговорення: чи потрібно було призначати повторне генетичне дослідження? наскільки адекватним є призначений протокол? як би ми лікували зараз? які типові ускладнення ХТ та їх менеджмент? яким має бути хірургічний супровід НАХТ?

Генетикиня пояснила, які є показання до генетичного тестування згідно з протоколом NCCN. Враховуючи ранній розвиток захворювання, метакронний тричі негативний РГЗ та негативний результат попереднього обмеженого генетичного тестування, пацієнтці мало бути рекомендоване повторне розширене генетичне тестування методом NGS.

Щодо призначення НАХТ, клінічний онколог наголосив, що стандартна схема АС-Т залишається основною в НАХТ HER2-негативних пацієнтів з рРГЗ, а використання платиновмісних режимів має низьку силу рекомендацій.

У тлумаченнях NCCN 4.2023 зазначено: «Включення препаратів платини до схем неоад'ювантної хімієтерапії для ТНРГЗ залишається суперечливим. У декількох дослідженнях зафіксовано підвищення частоти повних патоморфологічних відповідей при включенні препаратів платини. Однак довгострокові результати залишаються невідомими». Тож, рутинне застосування препаратів платини як частини НАХТ ТНРГЗ не рекомендоване для більшості хворих (включно із носіями *BRCA1/2*-мутацій), але може бути розглянуте у пацієнтів, для яких необхідне отримання сильнішого локального контролю. Застосування препаратів платини в ад'ювантній терапії не рекомендується. Якщо препарати платини додані до схем на основі антрациклінів, оптимальної послідовності ХТ та вибору таксанвмісних сполук не встановлено. Карбоплатин можна застосовувати у схемі з пембролізумабом. Використання схем АС+Т разом з препаратами платини під час неоад'ювантної терапії рРГЗ підвищує рівень виживаності без подій, але, за результатами метааналізу клінічних досліджень, це не сприяє статистично достовірному підвищенню ЗВ у пацієнтів. Пухлини цієї групи хворих чутливі до хіміотерапевтичних препаратів, таких як антрацикліни або алкілюючі агенти (таксани); можна припустити, що за наявності *BRCA1/2m* відповідь на стандартну ХТ настільки висока, що частота патологічної відповіді досягає плато, і будь-який додатковий ефект від препаратів платини є незначним. У пацієнтів з ТНРГЗ при проведенні платиновмісної НАХТ відмічалася збільшення кількості гематологічних побічних явищ ґрейду III–IV та підвищення загальної токсичності. Сьогодні наявність мутації *BRCA1/2* асоціюється з більш сприятливим прогнозом для пацієнтів з РГЗ порівняно із хворими без *BRCA1/2m*, але за умов застосування препаратів для ХТ. За-

стосування PARP-інгібітора олапарибу після ХТ підвищує ЗВ пацієнтів із ТНPGЗ за наявності гермінальних мутацій у генах *BRCA1/2*. Перехресна резистентність між препаратами платини та інгібіторами PARP є клінічною проблемою та може бути опосередкована соматичними «реверсійними мутаціями» в генах *BRCA1/2*. Препарати платини та PARP-інгібітори мають перехресні механізми розвитку набутої резистентності. Так, рутинне застосування препаратів платини як частини неоад'ювантної терапії ТНPGЗ не рекомендоване для більшості пацієнтів (включно із носіями *BRCA1/2m*).

Надалі фахівці обговорили питання хірургічного супроводу неоад'ювантної терапії, а саме мету, проблеми та способи пре-хірургічного маркування пухлини.

Хірургічний етап (2-й) лікування пацієнтки складався із онкопластичної лампектомії з пластиною за Рібейро та аксиллярної лімфаденектомії (АЛД) ліворуч. Маса видаленого препарату — 12 г. Висновок консилиуму після операції включав:

1) діагноз: (10.2020) інвазивна протокова карцинома лівої грудної залози pT2 (2,2 см)N0(0/10) M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER-, PR-, HER2/неу-негативна. Стан після 4 циклів НАХТ за протоколом доцетаксел + карбоплатини характеризувався поганою переносимістю та повною клінічною відповіддю, проведено онкопластична лампектомія з пластиною за Рібейро + АЛД (9.2020); інвазивна протокова карцинома правої грудної залози pT2 (2,9 см) N0 (0/2 sn) M0G3, Ki-67 — 70%, L0, V0, R0, ER, PR, HER2/неу-негативна, Па стадія, II клінічна група. Відсутність частих мутацій генів *BRCA1/2*, *CHEK2*, *NBS1* (ПЛР). Стан після онкопластичної лампектомії з пластиною центрально-нижнім клаптом за Аубер — Хестер + БСЛВ (10.2014), ад'ювантної ХТ за протоколом АС (4 цикли) + паклітаксел, ад'ювантної ПТ на ділянку правої грудної залози в СВД 50 Гр/ 25 фракцій boost на ложе пухлини 16 Гр/ 8 фракцій;

2) рекомендації: АХТ за протоколом капецитабін-моно (6 циклів); ад'ювантна ПТ на ділянку ураженої грудної залози в СВД 40 Гр/15 фракцій boost на ложе пухлини 10 Гр/5 фракцій; контрольні огляди онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз через 3 міс після закінчення ПТ та наступні кожні 6 міс, мамографія щорічно, спостереження реабілітолога.

Аудиторії запропоновано питання для обговорення: чи впливає біологічний підтип тричі негативної пухлини на її чутливість до різних препаратів? чи відрізнялися би сучасні рекомендації ад'ювантного системного лікування? які показання до ад'ювантної терапії капецитабіном та її ефективність? поєднання ад'ювантної хіміє- та ПТ — чи не було це причиною ускладнень? Лікарка-патологиня надала пояснення щодо показника інфільтрації пухлини лімфоцитами (tumor infiltrating lymphocytes — TILs). Пухлини з високим TILs — високоімуногенні, пухлини з низьким TILs — низькоімуногенні. *BRCA1/2*-мутації асоційовані із підвищеним рівнем TILs. Клінічний онколог підкреслив, що капецитабін залишається опцією для пацієнтів, які не мають доступу до олапарибу. Для ТНPGЗ-хворих групи підвищеного ризику, які не досягли ПЛР після стандартної НАХТ, можна розглянути можливість додавання 6–8 циклів капецитабіну. У дослідженні CIBOMA / GEICAM не вдалося довести ефективність капецитабіну для ВБОЗ та ЗВ пацієнтів із рТНPGЗ. Натомість у дослідженні CREATE-X ефективність капецитабіну була найвищою в заздалегідь визначеній підгрупі осіб із рТНPGЗ підвищеного ризику. Променева терапівка поінформувала, що в дослідженні CREATE-X додавання ад'ювантної терапії капецитабіном після передопераційної ХТ було безпечним та ефективним у подовженні безрецидивної виживаності та ЗВ, особливо серед пацієнток з HER2-негативним РГЗ, у яких виявлено залишкову пухлину. Однак при цьому у пацієнток відмічалися гематологічні явища будь-якого ступеня більш ніж у 40% жінок, з них ступеня G3 — у 11%, а негематологічні побічні явища — більш ніж у 20%. Тому, згідно з рекомендаціями NCCN, прийом капецитабіну

в ад'ювантному лікуванні слід розпочинати після завершення ПТ для зниження токсичності терапії.

Відмічалися гематологічні >40% (G3 — 11%) та негематологічні побічні явища (>20%).

У 2021 р. пацієнтка отримала консультацію в Туреччині, їй було рекомендоване розширене генетичне дослідження, у результаті якого виявлено гетерозиготний варіант *BRCA1/2*-мутацій, що має важливе клінічне значення, та рекомендовано родинний генетичний скринінг.

Рідкісний випадок прокоментувала лікарка-генетик, яка зазначила, що генетичне консультування проводиться як передтестове та післятестове. Світова практика передбачає проведення генетичного консультування спеціалістами з відповідною освітою. Передтестове консультування включає оцінку психологічного стану, потреб та знань пацієнта, збір персонального та сімейного анамнезу, визначення доцільності проведення та необхідного об'єму генетичного тестування, етнічну приналежність, спосіб життя, обговорення можливих результатів тестування та можливої тактики дій відповідно до результатів тестування. Післятестове консультування передбачає обговорення результатів тестування та пов'язаних з ними ризиків, інтерпретацію результатів у контексті персонального та сімейного онкологічного анамнезу, обговорення (разом із кваліфікованим медичним працівником) рекомендованих варіантів лікування, включно із терапевтичними наслідками у випадку позитивного результату тестування, обговорення важливості інформування членів родини та надання матеріалів / ресурсів для інформування і тестування членів родини.

За кордоном у разі відсутності доступу до генетичного консультування частково роль генетичного консультанта може взяти на себе лікуючий лікар (клінічний онколог, хірург). Підкреслено, що в такому разі лікар, який видає направлення на генетичне тестування, має знати про можливості, обмеження та вартість різних видів тестування, а також мати знання та готовність консультувати хворого щодо будь-яких можливих результатів (наявність / відсутність мутацій, мозаїцизм, варіанти, пов'язані із клональним гемопоезом, тощо). Генетичне консультування в українських реаліях, на жаль, досі відмічається низкою вагомих недоліків, а саме відсутністю генетичних консультантів, застарілою програмою навчання медичних генетиків, яка не включає «онкогенетику», нестачею знань щодо «медичної сторони питання» у генетиків і щодо «біологічної сторони питання» у лікарів. На сьогодні швидке рішення вбачається у симбіозі «лікар + генетик».

Щодо результату генетичного тестування в цьому клінічному випадку, то він свідчить про те, що пацієнтка є носійкою одразу 2 патогенних мутацій гена *BRCA1*, кожна із яких знаходиться в гетерозиготному стані. Така ситуація є нетиповою, однак існують рідкісні повідомлення про складні гетерозиготні або двоалельні варіанти *BRCA1*-мутацій, пов'язані із анемією Фанконі. На молекулярному рівні це захворювання проявляється порушенням репарації ДНК та збільшенням кількості хромосомних розривів. У хворих відмічаються затримка розвитку, очевидна з дитинства, грубі дисморфні ознаки, недостатність кісткового мозку, підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень. Фізичні аномалії, наявні у близько 75% усіх уражених осіб, включають низький зріст, аномальну пігментацію шкіри, вади розвитку скелета верхніх та/або нижніх кінцівок, мікроцефалію й аномалії зорової та сечостатевої систем. Прогресуюча недостатність кісткового мозку з панцитопенією зазвичай проявляється в 1-ше десятиріччя. Поряд з цим у осіб, які не мають ранніх вад і недостатності кісткового мозку, солідні пухлини можуть бути першим проявом анемії Фанконі.

Зважаючи на результати генетичного тестування, хворій проведено профілактичну двосторонню мастектомію з одномоментною реконструкцією імплантатами та сіткою ретропекторально, лапароскопічну аднексектомію. За висновками МДК рекомендовано: контрольні огляди

онколога кожні 3 міс, УЗД грудних залоз кожні 6 міс, МРТ грудної залози з контрастом щорічно, контрольні огляди гінеколога — щорічно, спостереження реабілітолога. Під час подальшого спостереження станом на січень 2022 р. виявлені активні вузли лівого внутрішнього мамарного ланцюга та в середостінні, підозрілі щодо метастазів раніше відомої карциноми грудної залози, диференційний ряд яких може включати і реактивні / запальні зміни, зокрема після ПТ. За даними ПЕТ / КТ у середостінні виявлені 3 лімфовузли 5, 8 та 9 мм з накопиченням фтордезоксиглюкози (ФДГ). Хворий рекомендована паліативна ПТ та лікування олапарибом.

Пацієнтка продовжила лікування. На контрольному ПЕТ / КТ від січня 2023 р. зафіксовано зниження активності та невелике зменшення розмірів вузлів лівого внутрішнього мамарного ланцюга та в середостінні порівняно з даними від вересня 2022 р. Інших чи нових активних підозрілих уражень не знайдено.

МДК рекомендовано: продовжити лікування олапарибом з контролем через 3 міс, аналіз на рівень маркерів CA15-3, CA125, CEA, спостереження реабілітолога. Учасникам конференції запропоновано обговорити питання щодо ПТ без морфологічної верифікації та технічних особливостей проведення ПТ на середостінні. Важливо також визначитися, чи принципово, що давати в першу лінію лікування — олапариб або препарати платини? Чи варто проводити дослідження на рівень PDL 1? Чи є сенс проводити його на гістологічних препаратах обох пухлин, чи необхідно отримувати свіжий гістологічний матеріал? Якими є принципи спостереження за метастатичними хворими на тлі паліативної терапії?

Променева терапевтика навела показання до опромінення парастернальних лімфовузлів: підвищений ризик метастазів: позитивні лімфатичні вузли (особливо якщо >4 вузлів), великий розмір пухлини (>5 см), метастази в парастернальних лімфовузлах, виявлені за допомогою радіоізотопних досліджень або ПЕТ / КТ, медіальна та центральна локалізація пухлини, рецидив або прогресування захворювання. Опромінення середостіння асоційоване з підвищеним ризиком пневмонітів та пізньою кардіоваскулярною смертністю, ризик якої виникає протягом 5 років після ПТ та виражений у жінок з кардіальними факторами ризику та тих, хто отримував системне лікування антрацикліном, трастузумабом, пертузумабом. Стереотаксична променева терапія тіла (Stereotactic Body Radiotherapy — SBRT) — сучасний метод лікування локалізованих пухлинних уражень із застосуванням великих доз іонізуючого випромінювання за невелику кількість сеансів. Апаратура для проведення SBRT включає високоточні лінійні прискорювачі. Вкрай важливим також є наявність сучасних пристроїв для іммобілізації, якісних способів візуалізації, що забезпечать прицільне лікування мішені, інтегровану візуалізацію та можливість контролювати динаміку пухлини. SBRT сприяє підвищенню ЗВ за мінімальних побічних явищ, не є інвазивним методом та не потребує госпіталізації.

Клінічний онколог пояснив, що реасесмент біомаркерів з ребіопсії метастатичного ураження рекомендований для ідентифікації пацієнтів щодо призначення таргетної терапії. Необхідною є біопсія принаймні першого рецидиву патології (розгляньте повторну біопсію в разі прогресування), оцінка ER- / PR- і HER2-статусу, комплексний аналіз гер-

мінальних та соматичних мутацій для виявлення кандидатів для таргетної терапії. За наявності *BRCA1/2m* можливе призначення PARP-інгібіторів або препаратів платини в першій лінії лікування метастатичного ТНПЗ. У ретроспективному аналізі підгрупи одного з досліджень (OlympiAD) встановлено підвищення ЗВ осіб, які отримували олапариб і які раніше не отримували ХТ через метастатичне захворювання. Нудота, анемія та блювання були найпоширенішими побічними явищами, про які повідомлялося в групі олапарибу.

Лікарка-патологиня наголосила, що для визначення PDL1 може бути використаний матеріал трепан-біопсії або операційний матеріал, тому що обидва варіанти мають позитивні та негативні особливості, які впливають на якість дослідження. Потрібно враховувати, що первинні пухлини частіше PDL1 позитивні, ніж метастази, найнижчий рівень експресії в кісткових метастазах, а також рекомендується уникати тестування на метастази в печінку.

Принципи спостереження хворих з метастазами на тлі паліативної терапії, за експертною думкою радіолога, базуються на тому, що оптимальна частота повторних обстежень натеper є невизначеною і насамперед залежить від стратегій моніторингу, що використовуються в клінічних дослідженнях. Частота моніторингу має балансувати між необхідністю виявлення прогресуючого захворювання, уникненням зайвої токсичності і неефективної терапії та використанням зайвих ресурсів. Переоцінку агресивності патології слід проводити у осіб з новими симптомами захворювання або коли вираженість симптомів збільшується незалежно від часового інтервалу від попередніх досліджень.

Надалі учасники МДК ще раз обговорили розглянутий клінічний випадок в історичному аспекті: наскільки адекватною була проведена терапія? як змінилася тактика лікування та методи досліджень протягом останніх 10 років з урахуванням нових досягнень молекулярної онкології? чи було можливо уникнути виникнення контрлатеральної пухлини та прогресування хвороби? Фахівці-онкологи зазначили, через те що медична і біологічна науки повсякчас розвиваються, потрібно вчасно впроваджувати в клінічну практику нові можливості. Це значно підвищує шанси пацієнтів на одужання. Безумовною запорукою ефективності лікаря в теперішньому світі є його постійна і безперервна освіта, зокрема і міждисциплінарна. Саме комплексний мультидисциплінарний підхід, втіленням якого є сучасні МДК, допомагає в досягненні кращих результатів лікування.

A Multidisciplinary Approach to Breast Cancer Treatment in Historical Perspective

In September 2024, LISOD Israeli Oncology Hospital held a scientific and practical conference entitled «A Multidisciplinary Approach to Breast Cancer Treatment in Historical Perspective». The conference speakers, leading experts in the field, shared their experience in team-based oncology care. In a unique and unconventional format, participants were able to attend multidisciplinary board meetings (MBDs) and discuss a real-life clinical case in the context of a ten-year retrospective analysis and the capabilities of modern oncology.

Key words: BRCA1/2; PARP inhibitors; olaparib; breast cancer.

Свєтєлїя Лук'яничук

А. Бурлака^{1,2}, В. Безверхний¹, А. Микитюк¹, М. Дупик¹, А. Шудрак¹,
В. Звірич¹, С. Земсков², В. Скиба²

Вплив індексу пухлинного навантаження печінки на післяопераційні ускладнення та виживаність при метастатичному колоректальному раку

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Одержано 4.11.2024

Прийнято до друку 12.11.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33480

Вступ. Усе більше зростає інтерес клінічних онкологів стосовно того, яким чином можна здійснити перехід від технічно до біологічно-керованої хірургії колоректального раку (КРР) з метастазами в печінку. Згідно з даними наукової літератури новий спосіб прогнозування результату хірургічного лікування метастазів КРР «tumor burden score» — індекс пухлинного навантаження (ІПН) можна віднести до найточніших. **Мета.** Визначити можливі кореляційні зв'язки між ІПН, онкологічним прогнозом та післяопераційними ускладненнями оперованих хворих на метастатичні форми КРР на національній популяційній вибірці. **Матеріали та методи дослідження.** Під час дослідження використано базу даних клініки Державного некомерційного підприємства (ДНП) «Національний інститут раку» для ретроспективного аналізу хворих на КРР, які перенесли резекцію печінки в період з вересня 2002 до березня 2024 р. До обраної когорти залучено 351 хворого, які мали синхронне та метакронне метастатичне ураження печінки (cT1–4N0–2M0–1). ІПН використовували як комбінований показник, що враховує максимальний розмір метастазів та кількість вогнищ, та розраховували, використавши математичну формулу Metro-ticket за K. Sasaki. **Результати.** Медіана кількості метастатичних уражень становила 5 (1–23), а середній розмір таргетного найбільшого метастатичного вогнища становив $35 \pm 1,6$ см. Середнє значення ІПН становило $7 \pm 0,14$. На основі даних кластеризації вираховано виживаність у когортах з ІПН $< 3,5$; $3,5–10$ та > 10 відповідно. Медіана в цих когортах становила 69,5, 60,3 та 23,1 міс відповідно та 5-річна загальна виживаність (ЗВ) — 56,3, 49,7 та 7,4% відповідно ($p < 0,001$). Здатність ІПН прогнозувати ЗВ проаналізовано за допомогою ROC-кривої, що продемонструвала високу чутливість із AUC=0,822. За даними багатофакторного аналізу за Коксом, кластери ІПН чинили достовірний негативний вплив на ЗВ, зокрема когорти із ІПН $3,5–10$ (відносний ризик (ВР) = 0,43; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,18–0,97; $p=0,04$) та ІПН ≥ 10 (ВР=1,4; 95% ДІ 1,31–1,46; $p=0,005$). **Висновки.** У цьому дослідженні встановлено, що ІПН може бути застосований до національної популяції хворих на КРР із метастатичною хворобою. Модель має потенціал прогнозування ЗВ та хірургічних ускладнень.

Ключові слова: колоректальний рак; індекс пухлинного навантаження; метастатична хвороба; прогноз виживаності; резекції печінки.

301

ВСТУП

КРР є одним з найпоширеніших видів онкопатології і 2-ю основною причиною смерті від раку в усьому світі та в Україні [1]. На момент встановлення діагнозу близько 30% усіх пацієнтів з КРР мають ізольовані синхронні метастази в печінку та у близько 50% усіх хворих виявляють метакронні метастази [2]. Лікування при синхронному метастатичному ураженні печінки передбачає проведення індукційної хімієтерапії та симультанні чи двоетапні резекції (ДЕР) [3]. ДЕР можуть реалізовуватися шляхом стратегій liver-first або colon-first залежно від поширеності метастазів у печінку [4]. Важливо розуміти, що хірургічне лікування білобарного метастатичного ураження печінки має відмінності та може реалізовуватися через паренхімозберігаючу хірургію, анатомічно-орієнтовані резекції, ДЕР печінки із емболізацією портальної вени і повною чи частковою трансекцією паренхіми з метою «бустеризації» гіпертрофії майбутнього залишку печінки [5]. Також переживає еволюцію хірургічний доступ через все ширшу імплементацію лапароскопічної хірургії печінки, що перевищує 15% у спеціалізованих центрах [6].

Згідно з даними наукової літератури, технічна резектабельність первинної пухлини КРР та радіологічно або клінічно візуалізованих проявів метастатичної хвороби рівнозначна можливості резекції всіх наявних метастазів за умови збереження 25–30% від усього загального об'єму печінки за відсутності супутньої патології печінки та зі збереженням адекватного судинного кровотоку та жовчовиділення [7]. На жаль, у 80% усіх пацієнтів діагностують нерезектабельні форми метастатичного

ураження печінки, що спричинене поширенням або метастазуванням у «критичні» сайти [8]. Важливо розуміти, що пацієнти, визначені як технічно нерезектабельні, можуть бути прооперовані в майбутньому за умови, що їх ІПН знизиться на тлі індукційної системної хімієтерапії [9].

Мультидисциплінарне планування лікування метастатичних форм КРР вважається золотим стандартом [10]. Група експертів, що входять до складу мультидисциплінарної команди, розробляють оптимальну тактику неoad'ювантного системного лікування та узгоджують найкращу хірургічну стратегію з урахуванням симптомності первинної пухлини, локалізації метастатичних вогнищ та загальним соматичним статусом хворого [10]. Саме тому оцінка резектабельності наразі залишається переважно технічним рішенням [8]. Упродовж останніх десятиріч запропоновані клініко-біологічні характеристики, що потенційно відображають несприятливу біологію пухлини, для визначення профілів ризику раннього рецидиву та обмеженої ЗВ після місцевого лікування у конкретного пацієнта, такі як Y. Fong та GAME [11–12]. Однак ці шкали ризику мають обмеження, зокрема субоптимальну прогностичну ефективність [13]. Одночасно залишається відкритим питання, чи буде мати резекція онкологічний терапевтичний ефект для кожного окремого хворого. Усе більше зростає інтерес клінічних онкологів стосовно того, яким чином можна здійснити перехід від технічно до біологічно-керованої хірургії [14]. Біологічно-керована хірургія враховує генетичні мутації, відповідь на індукційну системну терапію чи інші клінічні й біологічні параметри та спрямо-

вана на відбір пацієнтів для оптимальної стратегії лікування для досягнення довготривалого виживання та одужання [15]. У хворих на КРР з «несприятливою біологією» пухлини клінічна користь від будь-якого хірургічного лікування може бути обмеженою. Онкологічний світ користується парадигмою, де таймінг «наступної хвилі» метастатичної хвороби слугує якості індикатора «біології пухлини» [16]. Так, особи з раннім рецидивом (у перші 6 міс) мають значно несприятливіший прогноз виживаності порівняно з пізнім (≥ 6 міс), адже 5-річна ЗВ становить 25,9 та 53,1% для пацієнтів з раннім та пізнім рецидивом відповідно [10]. Згідно з даними наукової літератури новий спосіб прогнозування результату хірургічного лікування метастазів КРР «tumor burden score» — ІПН можна віднести до найточніших [17]. Останній використовується для оцінки перспективи хірургічного лікування первинного новоутворення печінки чи трансплантації печінки [18]. Проте в наявних міжнародних та національних клінічних настановах не враховують ІПН при визначенні тактики лікування КРР [19]. В аналізі публікацій встановлено, що інформативність ІПН в умовах національної онкології майже не досліджена. Тому метою цього дослідження було визначити можливі кореляційні зв'язки між ІПН, онкологічним прогнозом та післяопераційними ускладненнями оперованих хворих на метастатичні форми КРР на національній популяційній вибірці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження використано базу даних клініки Національного інституту раку для ретроспективного аналізу хворих на КРР, які перенесли резекцію печінки в період з вересня 2002 до березня 2024 р. (табл. 1).

До обраної когорти залучено 351 хворого, які мали синхронне та метакронне метастатичне ураження печінки (сT1–4N0–2M0–1). Пацієнтів, які мали прогресування хвороби на тлі індукційної чи неoad'ювантної хіміотерапії, R2 резекцію, незавершене хірургічне лікування при ДЕР, нерезектабельне інтра- / екстраабдомінальне метастатичне ураження, чи хворих із відсутністю даних щодо результатів перебігу лікування не залучали в дослідження.

Зібрані демографічні та клініко-патологічні дані, зокрема щодо віку, статі, супутніх хвороб, застосованої хіміотерапії та локалізації первинної пухлини. Зазначали категорію Т первинної пухлини за класифікацією Американського об'єднаного комітету з раку (American Joint Committee on Cancer — AJCC, 8-ме видання) [20], метастази в лімфатичні вузли первинної

пухлини, мутаційний статус KRAS на момент встановлення діагнозу. Також збирали дані про локалізацію та поширеність метастазів (уні-, білобарні), кількість вогнищ, розмір найбільшого метастазу та стан хірургічного краю резекції (хворих зі статусом R2 не залучали до аналізу). ІПН використовували як комбінований показник ІПН, що враховує максимальний розмір метастазу та кількість вогнищ, та розраховували наступним чином: $\text{ІПН2} = (\text{максимальний діаметр метастазу КРР})^2 + (\text{кількість метастазів КРР})^2$ [14]. Пацієнтів розподілено на 3 кластери щодо ІПН: із низьким (< 3), помірним (≥ 3 до < 9) або високим (≥ 9) показником відповідно до класифікації авторів [20]. Показник ІПН розраховувався на основі патологоанатомічних даних після резекції та/або радіологічних даних. Резекції печінки класифікувалися як «великі» та «малі» (резекція ≥ 3 та ≤ 2 сегментів відповідно) згідно з термінологією «New World» [21].

Статистична обробка результатів. Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Шапіро — Вілка. Зведені статистичні дані представлені у вигляді цілих чисел та відсоткових значень для категоріальних змінних, медіани з інтерквартильними значеннями для неперервних змінних та середнього значення із відхиленням від стандартної похибки для інтервальних даних з нормальним розподілом. ЗВ оцінювали за допомогою методу Каплана — Меєра, розраховували від дати операції; відмінності в ЗВ оцінювали за Log-rank. Для порівняння прогностичної здатності ІПН використано аналіз ROC-кривої з результатом, що нас цікавив, — ЗВ та ускладнення. К-mean кластерний аналіз використовували для визначення кластерів серед когорти хворих з різними рівнями ІПН. Для оцінки зв'язку відповідних клініко-патологічних факторів з прогнозом використали регресійну модель пропорційних ризиків за Коксом. Оцінка виживаності представлена як ВР з 95% ДІ. Для аналізу даних використано статистичний пакет Prizm 10.0 та онлайн-сервіс *datatab.net*.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом 351 пацієнт отримав хірургічне лікування через метастатичну хворобу КРР та відповідність критеріям залучення (див. табл. 1). Середній вік хворих становив 65,5 року (37–84), більшість були чоловіками 188 (53,6%); отримували передопераційну хіміотерапію унаслідок метастатичного ураження печінки — 216 (61,5%); більшість схем — це «дуплети» на основі оксаліплатину — 174 (49,6%); 45 (12,8%) хворих отримали іринотекан; 14 (3,9%) осіб отримували «триплети».

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих

Змінна	Кількість пацієнтів, n=351	
	n	%
Вік, років	65,5 (37–84)	
Стать (жінки / чоловіки)	163 / 188	46,4 / 53,6
Період лікування (2002–2012 / 2012–2024)	31 / 320	8,8 / 91,2
Правобічно / лівобічно локалізована первинна пухлина	89 / 262	25,4 / 74,6
Унілобарне / білобарне поширення	27 / 324	7,7 / 92,3
Синхронні / метакронні метастази	201 / 150	57,3 / 42,7
Стадія за критерієм $\geq T3$	115 / 236	32,7 / 67,3
Стадія за критерієм $N_0 / N_{1-2} / N_x$	130 / 194 / 27	37,1 / 55,3 / 7,6
Отримували неoad'ювантну / ад'ювантну хіміотерапію	216 / 198	61,5 / 56,4
Кількість курсів хіміотерапії*	4 (0–24)	
Кількість видалених метастазів* (344)	5 (1–23)	
1	108	31,4
2–5	193	56,1
6–10	31	9,1
11–15	6	1,7
>15	6	1,7
Максимальний розмір метастазів, мм (344)**	35 $\pm$ 1,6	
ІПН** (344)	7 $\pm$ 0,14	
Статус KRAS-мутації, дикий / мутований (201)	64 / 137	31,8 / 68,2
R1 край резекції	105 / 246	29,9 / 70,1
Резекція ≤ 2 / ≥ 3 анатомічних сегментів печінки	240 / 111	31,6 / 68,4
Симультанні резекції печінки із первинною пухлиною	58	16,5
Лапароскопічні резекції печінки	55	84,3

*Дані представлено в форматі Median (min.-max.). Дані щодо кількості метастазів та їх розміру отримані з архіву історій хвороби у 344 хворих з 351. Статус гена KRAS був доступний для аналізу у 201 хворого.

**Дані представлено у форматі Mean $\pm$ Std. Error of Mean.

Також 74 (21,1%) пацієнти отримували комбіновану цитотоксичну схему поєднано з інгібітором EGFR чи анти-VEGF терапією (54,4%). Медіана кількості метастатичних уражень становила 5 (1–23), а середній розмір таргетного найбільшого метастатичного вогнища становив $35 \pm 1,6$ см. Когорти із солітарними метастазами та кількістю вогнищ у діапазоні 2–5 реєстрували у 108 (31,4%) та 193 (56,1%) хворих відповідно. ІПН розраховували за допомогою радіологічної візуалізації, що звірялися з протоколами операції та морфологічним висновком, середнє значення ІПН становило $7 \pm 0,14$. Статус мутації онкогену *KRAS* представлений у 201 (57,3%) хворого, а мутації підтвердили у 137 (68,2%) випадках.

Щодо оперативних втручань, то більшість резекцій печінки мали R0 статус, тоді як R1 виявили у 105 (29,9%) випадках. Більшість інтервенцій (240 (68,4%)) носили характер «малих» резекцій печінки. Стратегію симультанної хірургії із первинною пухлиною реалізовано у 58 (16,5%) випадках. Лапароскопічний доступ використано у 55 (84,3%) хворих.

Протягом середнього періоду спостереження, що становив 61,5 міс, померло 156 пацієнтів, залучених у дослідження. Показник 1, 3 і 5-річної ЗВ становив 96,5, 80,7 і 50,8% відповідно.

Статистичну значущість ІПН щодо прогнозування ускладнення та ЗВ розраховували за допомогою ROC-кривої та AUC-аналізу [12].

На основі кластеризації за методами k-середніх та Elbow нам вдалося визначити 3 когорти хворих, у яких залежно від значення ІПН виявлено різний онкологічний прогноз. Оптимальні точки відсікання для моделі ІПН встановлені на рівні 3,5 та 10 відповідно до кумулятивного відсотка розподілу ІПН, де 1 кластер з ІПН $\leq 3,5$; 2-й та 3-й кластери з ІПН 3,5–10 та > 10 відповідно (рис. 1).

На основі даних кластеризації вираховано виживаність в когортах з ІПН $< 3,5$; 3,5–10 та > 10 відповідно. Медіана в цих когортах становила 69,5, 60,3 та 23,1 міс відповідно та 5-річна ЗВ — 56,3; 49,7 та 7,4% відповідно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Здатність ІПН прогнозувати ЗВ проаналізовано за допомогою ROC-кривої, що продемонструвала високу чутливість із AUC=0,822 (рис. 3a, b). Усього зареєстровано 172 (49,0%) хворих, які мали досвід ускладнення в ранній післяопераційний період. Серед них 25 (7,1%) осіб оперовані в межах ДЕР та симультанної хірургічної стратегії, у них зафіксовано тенденцію до зростання ускладнень.

За даними багатфакторного аналізу за Коксом (табл. 2), кластери ІПН мали достовірний негативний вплив на ЗВ, зокрема когорти із ІПН 3,5–10 (BP=0,43; 95% ДІ 0,18–0,97; $p=0,04$) та ІПН ≥ 10 (BP=1,4; 95% ДІ 1,31–1,46; $p=0,005$). Також ураження регіонарних лімфатичних вузлів (BP=1,90; 95% ДІ 1,25–2,90; $p=0,03$), використання стратегії ДЕР (BP=1,1; 95% ДІ 1,02–1,13; $p=0,005$) та післяопераційні тяжкі ускладнення (BP=1,2; 95% ДІ 1,1–1,26; $p=0,01$) мали негативний вплив на ЗВ.

ОБГОВОРЕННЯ

Пошук універсальної моделі прогнозування перебігу лікування метастатичної хвороби КРР триває вже декілька десятиріч [22–24]. У низці досліджень розроблені прогностичні номограми для визначення довготривалого онкологічного прогнозування у хворих на КРР із метастатичним ураженням печінки [25]. Зокрема, К. Sasaki та співавт. представили підхід Metro-ticket, що дозволяє стратифікувати дані хворих за розміром та кількістю вогнищ у печінці [14]. Модель Metro-ticket вперше показала свою ефективність та точність прогнозування ризиків канцер-специфічної смерті пацієнтів у дослідженні А. Vitale на когорті із 4759 хворих на первинний рак печінки [26]. Прогностичну користь цієї нової моделі вивчено і порівняно із золотим стандартом морфологічної класифікації пухлин за шкалою Fong, що широко використовується в якості предиктора ЗВ, зокрема і під час планування трансплантації [12]. Однак математична модель за К. Sasaki



Рис. 1. Кластеризація на групи хворих за методом k-середніх залежно від розрахованого ІПН та тривалості спостереження

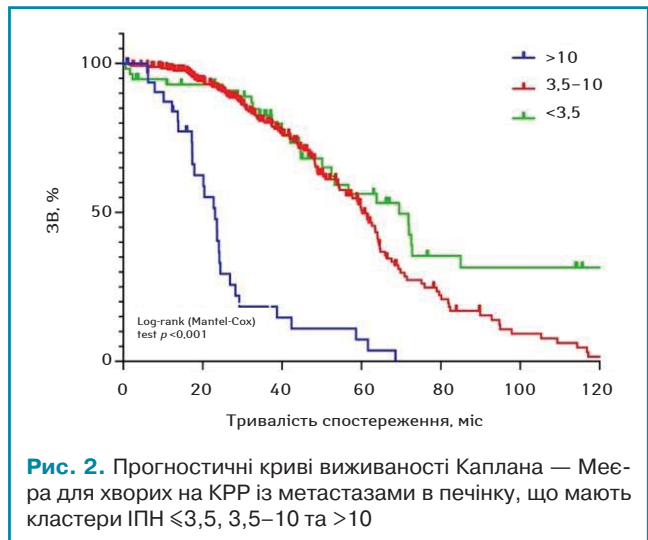
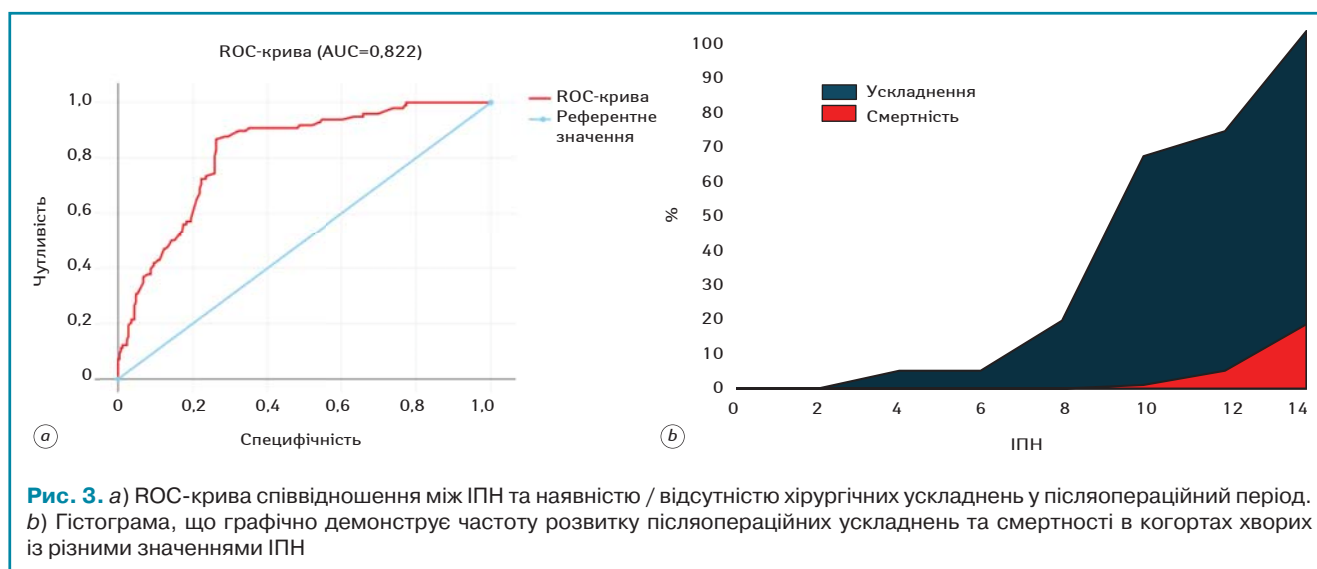


Рис. 2. Прогностичні криві виживаності Каплана — Мее-ра для хворих на КРР із метастазами в печінку, що мають кластери ІПН $\leq 3,5$, 3,5–10 та > 10

із градацією ІПН виявилася набагато кращим інструментом для прогнозування довгострокової виживаності порівняно з традиційною категоризацією за розміром пухлини.

Використавши вже розроблену математичну формулу Metro-ticket за К. Sasaki, ми розрахували ІПН шляхом оцінки розмірів та кількості метастазів у печінці кожного оперованого хворого. Власний ретроспективний аналіз показав ефективність прогностичної моделі Metro-ticket на національній популяційній когорті пацієнтів з КРР із метастатичним ураженням печінки. Вважаємо, що наше дослідження є важливим, оскільки воно продемонструвало, що концепція, яку розроблено для осіб з гепатоцелюлярною карциномою та проаналізовано на іншій популяції, можна безпосередньо використовувати для оцінки прогнозу пацієнтів з метастатичною формою КРР. Поєднуючи розмір і кількість пухлин у Metro-ticket, прогностична модель ІПН мала кращу прогностичну дискримінаційну здатність для хворих із кластером > 10 , оскільки остання когорта мала найбільш значущу силу взаємодії порівняно з такою за Коксом, що доводить інформативність цього предиктора довгострокової виживаності.

З розкриттям механізмів метастазування КРР відбувалася еволюція хірургічної стратегії на користь екстремальних підходів, оскільки технічна резектабельність стала орієн-



тиром в ухваленні рішень міждисциплінарних команд, а ресурсність органа дозволила реалізовувати альтернативні судинно-орієнтовані «великі» резекції [27, 28]. Практичну цінність підходу Metro-ticket важко переоцінити, оскільки проста у використанні формула ІПН2 = (максимальний діаметр метастазу КРР)2 + (кількість метастазів КРР)2 дозволяє об'єктивізувати 2 віртуальних хворих. Так, оперуючи хворого «Х» із метакронним метастазом у правій частці печінки розміром 280 мм та 2 метастазами із діаметром 5 мм у лівій частці через відносну простоту реалізації гемігепатектомії ми можемо розцінити 19 білобарних метастазів із максимальним діаметром 8 мм пацієнта «У» як нерезектабельний випадок. Цікаво, що ІПН у хворого «Х» та «У» становлять 18,4 та 7,2 відповідно, а отже ризики раннього рецидиву вищі у хворого «Х». А судинно-орієнтована хірургія печінки із використанням сучасної ультразвукової навігації дозволяє видалити 19 вогнищ за 1 хірургічний етап без ризиків розвитку гепатоспецифічних ускладнень [29].

Більше того, вплив ІПН на безпосередні хірургічні результати наразі практично не вивчений. У. Endo та співавт. встановили, що у пацієнтів з високими показниками ІПН одномоментні резекції асоціювалися з підвищеною частотою післяопераційних ускладнень [30]. У їхньому аналізі виявлено, що ІПН >10 асоціюється із вищим ризиком тяжких ускладнень. Також видається логічним, що когорта хворих, яким реалізували ДЕР та «великі резекції» через недостатній

об'єм майбутнього залишку печінки, мали більший вплив на цей висновок.

Лімітуючим моментом цього дослідження вважаємо відсутність окремого аналізу для осіб із синхронними та метакронними метастазами. На аналіз могли вплинути розбіжності термінології хірургічного лікування та системного лікування до 2014 р., що потребує вивчення на більших вибірках пацієнтів, можливо, у межах багатоцентрового дослідження.

ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні встановлено, що ІПН може бути застосований до національної популяції хворих на КРР із метастатичною хворобою. Модель має потенціал прогнозування ЗВ та хірургічних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Morgan, E., Arnold, M., Gini, A., Lorenzoni, V., Cabaasag, C. J., Laversanne, M., ... Bray, F. (2023). Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*, 72(2), 338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- Horn, S. R., Stoltzfus, K. C., Lehrer, E. J., Dawson, L. A., Tchelebi, L., Gusani, N. J., ... Zaorsky, N. G. (2020). Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology*, 67, 101760. doi: 10.1016/j.canep.2020.101760.
- Machairas, N., Di Martino, M., Primavesi, F., Underwood, P., de Santibanes, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., ... Pawlik, T. M. (2024). Simultaneous resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: current state-of-the-art. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 28(4), 577–586. doi: 10.1016/j.gassur.2024.01.034.
- Chan, A. K. C., Mason, J. M., Baltatzis, M., & Siriwardena, A. K. (2022). Management of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: An Inception Cohort Study (CoSMIC). *Annals of Surgical Oncology*, 29(3), 1939–1951. doi: 10.1245/s10434-021-11017-7.
- Turk, S., Plahuta, I., Magdalenic, T., Spanring, T., Laufer, K., Mavc, Z., ... Ivanec, A. (2023). Two-stage hepatectomy in resection of colorectal liver metastases — a single-institution experience with case-control matching and review of the literature. *Radiology and Oncology*, 57(2), 270–278. doi: 10.2478/raon-2023-0026.
- Rozhkova, V., Burlaka, A., Lukashenko, A., Ostapenko, Y., & Bezverkhnyi, V. (2023). Laparoscopic and Open Liver Resections for Colorectal Cancer Liver Metastasis in the Ukrainian State Center. *Cureus*, 15(5), e38701. doi: 10.7759/cureus.38701.
- Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., ... Gruenberger, T. (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9617), 1007–1016. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
- Michiel Zeeuw, J., Wesdorp, N. J., Ali, M., Bakker, A. J. J., Voigt, K. R., Starmans, M. P. A., ... Kazemier, G. (2024). Prognostic value of total tumor volume in patients with colorectal liver metastases: A secondary analysis of the randomized CAIRO5 trial with external cohort validation. *European Journal of Cancer*, 207, 114185. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114185.
- Adam, R., & Kitano, Y. (2019). Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 3(1), 50–56. doi: 10.1002/ags3.12227.
- Milana, F., Famularo, S., Luberto, A., Rimassa, L., Scorsetti, M., Comito, T., ... Torzilli, G. (2022). Multidisciplinary Tumor Board in the Management of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Single-Center Review of 847 Patients. *Cancers*, 14(16), 3952. doi: 10.3390/cancers14163952.
- Schadde, E., Grunhagen, D. J., Verhoef, C., Krzywon, L., & Metrakos, P. (2021). Limitations in resectability of colorectal liver metastases 2020 — a systematic approach for clinicians and patients. *Seminars in Cancer Biology*, 71, 10–20. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.09.008.
- Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., & Blumgart, L. H. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal

Таблиця 2. Багатофакторний регресійний аналіз за Коксом

Змінна	ВР (95% ДІ)	Значення p
ІПН (3,5 – реф.):		
3,5–10	0,43 (0,18–0,97)	0,04
>10	1,4 (1,31–1,46)	0,005
Білобарне метастатичне ураження (ні – реф.)		
Так	ns	ns
Кількість курсів ХТ (1–6 – реф.)		
≥6	ns	ns
Статус регіонарних лімфовузлів (pN0 – реф.)		
pN1–2	1,2 (1,25–2,90)	0,003
ДЕР	1,1 (1,02–1,13)	0,005
Хірургічний доступ (ВХ – реф.)		
Лапароскопічний	ns	ns
Післяопераційні ускладнення*	1,2 (1,1–1,26)	0,01
Післяопераційна смертність	ns	ns
Статус KRAS-мутації (дикий тип – реф.)	ns	ns

Примітки: ns – статистично незначуще; реф. – референтне значення в моделі рівняння за Коксом; ВХ – відкрита хірургія; pN – статус ураження регіонарних лімфатичних вузлів за TNM AJCC 6–8 видань.

*Оцінювалися тільки ускладнення за шкалою Clavien – Dindo III–IV ступеня.

cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*, 230(3), 309–318. doi: 10.1097/0000658-199909000-00004.

13. Bolhuis, K., Wensink, G. E., Elferink, M. A. G., Bond, M. J. G., Dijksterhuis, W. P. M., Fijneman, R. J. A., ... Roodhart, J. M. L. (2022). External validation of two established clinical risk scores predicting outcome after local treatment of colorectal liver metastases in a nationwide cohort. *Cancers*, 14(10), 2356. doi: 10.3390/cancers14102356.

14. Sasaki, K., Morioka, D., Conci, S., Margonis, G. A., Sawada, Y., Ruzzenente, A., ... Pawlik, T. M. (2018). The Tumor Burden Score: A New «Metro-ticket» Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of Surgery*, 267(1), 132–141. doi: 10.1097/SLA.0000000000002064.

15. Chow, F. C., & Chok, K. S. (2019). Colorectal liver metastases: an update on multidisciplinary approach. *World Journal of Hepatology*, 11(2), 150–172. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.150.

16. Riddiough, G. E., Fitis, T., Muralidharan, V., Perini, M. V., & Christophi, C. (2019). Searching for the link: mechanisms underlying liver regeneration and recurrence of colorectal liver metastasis post partial hepatectomy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(8), 1276–1286. doi: 10.1111/jgh.14644.

17. Sasaki, K., Margonis, G. A., Andreatos, N., Zhang, X. F., Buettner, S., Wang, J., ... Pawlik, T. M. (2017). The prognostic utility of the «Tumor Burden Score» based on preoperative radiographic features of colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology*, 116(4), 515–523. doi: 10.1002/jso.24678.

18. Lima, H. A., Endo, Y., Alaimo, L., Moazzam, Z., Munir, M. M., Shaikh, C., ... Pawlik, T. M. (2022). Tumor Burden Score and Serum Alpha-fetoprotein Subclassify Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 26(12), 2512–2521. doi: 10.1007/s11605-022-05469-9.

19. Ho, S. Y., Liu, P. H., Hsu, C. Y., Huang, Y. H., Lei, H. J., Liao, J. I., ... Huo, T. I. (2023). Surgical resection versus transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: prognostic role of tumor burden score. *Scientific Reports*, 13(1), 13871. doi: 10.1038/s41598-023-41068-7.

20. Weiser, M. R. (2018). AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(6), 1454–1455. doi: 10.1245/s10434-018-6462-1.

21. Nagino, M., DeMatteo, R., Lang, H., Cherqui, D., Malago, M., Kawakatsu, S., ... Clavien, P. A. (2021). Proposal of a new comprehensive notation for hepatectomy: the «new world» terminology. *Annals of Surgery*, 274, 1e3. doi: 10.1097/SLA.0000000000004808.

22. Malik, H. Z., Prasad, K. R., Halazun, K. J., Aldoori, A., Al-Mukhtar, A., Gomez, D., ... Toogood, G. J. (2007). Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, 246, 806–814. doi: 10.1097/SLA.0b013e318142d964.

23. Wang, H. W., Wang, L. J., Jin, K. M., Bao, Q., Li, J., Wang, K., & Xing, B. C. (2021). The prognostic impact of resection margin status varies according to the genetic and morphological evaluation (GAME) score for colorectal liver metastasis. *Journal of Surgical Oncology*, 124(4), 619–626. doi: 10.1002/jso.26557.

24. House, M. G., Ito, H., Gönen, M., Fong, Y., Allen, P. J., DeMatteo, R. P., ... D'Angelica, M. I. (2010). Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. *Journal of the American College of Surgeons*, 210, 744–752. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040.

25. Martín-Cullell, B., Virgili, A. C., Riera, P., Fumagalli, C., Mirallas, O., Pelegrín, F. J., ... Páez, D. (2024). Histopathological, Clinical, And Molecular (HICAM) score for patients with colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*, 111(3), znae016. doi: 10.1093/bjs/znae016.

26. Jiang, C., Qin, F., Yan, J., Zou, J., Wang, H., Zhang, H., ... Hou, G. (2024). Tumor burden score is superior to primary liver cancer stages in predicting prognosis for patients with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after surgery: A multi-center study. *European Journal of Surgical Oncology*, 50(11), 108610. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108610.

27. Torzilli, G. (2021). Parenchyma-sparing vessel-guided major hepatectomy: nonsense or new paradigm in liver surgery? *British Journal of Surgery*, 108(2), 109–111. doi: 10.1093/bjs/znaa112.

28. Burlaka, A., Rozhkova, V., Pavliuk, R., Chukanov, O., & Beznosenko, A. (2024). Laennec's approach for central liver resection of colorectal cancer liver metastasis adjacent to the hepatic hilum that occurred 10 years after colectomy: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 116, 109327. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109327.

29. Burlaka, A. A., Makhmudov, D. E., Lisnyi, I. I., Paliichuk, A. V., Zvirych, V. V., & Lukashenko, A. V. (2022). Parenchyma-sparing strategy and oncological prognosis in patients with colorectal cancer liver metastases. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 122. doi: 10.1186/s12957-022-02579-1.

30. Endo, Y., Alaimo, L., Moazzam, Z., Woldesenbet, S., Lima, H. A., Munir, M. M., ... Pawlik, T. M. (2024). Postoperative morbidity after simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal liver metastases: Impact of hepatic tumor burden. *Surgery*, 175(2), 432–440. doi: 10.1016/j.surg.2023.10.019.

The impact of tumor burden score on postoperative morbidity and survival in colorectal cancer patients with liver metastases

A. Burlaka^{1,2}, V. Bezverhnyi¹, A. Mykytyuk¹, M. Dupyk¹, V. Zvirych¹, A. Shudrak¹, S. Zemskov², V. Skyba²

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Introduction. Surgical oncologists are increasingly interested in how to make the transition from technically to biologically guided surgery for colorectal cancer with liver metastases (mCRC). Taking into account the tumor burden score (TBS) has demonstrated its effectiveness and accuracy in predicting the risk of cancer-specific death in a number of studies. **Objective.** To determine the possible correlations between the TBS, oncological prognosis and postoperative complications of patients with mCRC in the Ukrainian population. **Materials and methods.** A retrospective analysis of patients with mCRC who underwent liver resection in the period from September 2002 to March 2024 at the clinic of the National Cancer Institute was performed. The selected cohort included 351 patients with synchronous and metachronous metastatic liver disease (cT1–4N0–2M0–1). The tumor burden index was used as a combined indicator of the TBS, taking into account the maximum size of the metastasis and the number of foci was calculated according to the Sasaki et al. Metro-ticket mathematic model. **Results.** The median number of metastatic lesions was 5 (1–23), and the mean size of the targeted largest metastatic lesion diameter was 35±1.6 cm. The mean value of the TBS was 7±0.14. Based on the clustering data, overall survival (OS) was calculated in the cohorts with TBS <3.5; 3.5–10 and >10, respectively. The median and 5-year OS in these cohorts were 69.5; 60.3 and 23.1 months, and 56.3; 49.7 and 7.4%, respectively ($p < 0.001$). The ability of the TBS to predict postoperative complications was analyzed using the ROC curve, which demonstrated high sensitivity with AUC=0.822. According to multivariate Cox analysis, TBS clusters had a significant negative impact on OS, in particular, cohorts with TBS 3.5–10 (Hazard ratio (HR) = 0.43; 95% CI 0.18–0.97, $p=0.04$) and TBS ≥10 (HR=1.4; 95% confidence interval (CI) 1.31–1.46, $p=0.005$). **Conclusions.** This study demonstrated that the TBS can be applied to patients to national population-based cohort of colorectal cancer patients with liver metastases. The TBS has a strong prognostic potential for OS and surgical complications.

Key words: colorectal cancer; tumor burden score; metastatic; survival prognosis; liver resection.

Адреса для листування:

Бурлака Антон Анатолійович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Correspondence:

Anton Burlaka

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: nir.burlaka@gmail.com

Особливості лікування хворих на рак гортані

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

Одержано 8.10.2024

Прийнято до друку 22.10.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33508

Вступ. Захворюваність на рак гортані в Україні у 2021 р. становила 4,4 на 100 тис. населення. Найчастіше рак гортані виявляють у чоловіків працездатного віку. У (59,5–63,2)% діагностують III–IV стадії раку гортані. Це впливає на вибір методу лікування таких хворих. **Мета.** Визначення ефективності хірургічного і консервативного лікування пацієнтів з раком гортані. **Матеріали і методи.** Обстежено 253 хворих на рак гортані. У 127 осіб зафіксовані I–II стадії раку гортані. У 126 хворих виявлені III–IV стадії раку гортані. У всіх випадках онкопатології діагноз підтверджено гістологічно. Середній вік пацієнтів становив 59,5 року. Усіх хворих розподілено на 2 групи: хірургічного та консервативного лікування на першому етапі. Оцінено результати лікування пацієнтів з раком гортані. Динамічне спостереження становило 3 роки. **Результати.** Метастазування в лімфатичні вузли (ЛВ) ший істотно було характернішим для раку надголосникового відділу гортані ($\chi^2=55,859$; $p<0,05$). Безподійна 3-річна виживаність хворих на рак гортані становила 60% у групі хірургічного та 44% у групі консервативного лікування на першому етапі ($\chi^2=8,104$; $p<0,05$). Медіана безподійної виживаності була лише у групі з консервативним лікуванням хворих і становила 21 міс. Загальна 3-річна виживаність пацієнтів у групі хірургічного лікування на першому етапі становила 90%. У групі консервативного лікування — 78,2%, і це не мало статистичної різниці між групами ($\chi^2=2,846$; $p>0,05$). **Висновки.** Не визначено статистично достовірної різниці між показниками загальної 3-річної виживаності хворих на рак гортані з хірургічним або консервативним лікуванням на першому етапі. Однак безподійна 3-річна виживаність осіб з раком гортані була достовірно вищою у пацієнтів з раком гортані з хірургічним лікуванням на першому етапі. Метастази в регіонарні ЛВ частіше відмічаються при новоутворенні надголосникового відділу гортані.

Ключові слова: рак гортані; хірургічне лікування; консервативне лікування; виживаність хворих.

ВСТУП

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2021 р. захворюваність на рак гортані становила 4,4 на 100 тис. населення. Кількість зареєстрованих випадків пухлини гортані у 2021 та 2022 рр. становила 1540 та 1422 відповідно. Найчастіше на рак гортані страждають особи віком від 55 до 75 років. Протягом останнього десятиріччя серед осіб, що вперше звернулися до лікаря, з I–II стадією виявляють (31,6–34,5)% хворих на рак гортані. Однак у (59,5–63,2)% пацієнтів цю патологію діагностують уже при поширених формах захворювання [1–2]. Ступінь ураження пухлинним процесом при первинному зверненні хворих є одним з головних параметрів визначення прогнозу для осіб з раком гортані. Певною мірою це впливає на вибір методу лікування таких хворих: хірургічного втручання, променевої терапії (ПТ) та хіміотерапії (ХТ) у вигляді монотерапії чи комбінованого їх використання. Призначення консервативного лікування на першому етапі дозволяє у певного відсотка хворих зберегти орган.

МЕТА

Визначення ефективності призначення на першому етапі хірургічного чи консервативного лікування хворих на рак гортані.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Протягом 2018–2022 рр. обстежили, пролікували та спостерігали 253 хворих на рак гортані. Вік пацієнтів — від 22 до 81 років (середній вік — 59,5 року). За локалізацією пухлин гортані був такий розподіл: голосникового відділу гортані — у 151 особи, надголосникового відділу гортані — у 102 хворих. Визначення стадії захворювання проводили за даними комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) ший з внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини та результатів ультразвукового дослідження (УЗД) ЛВ ший.

Усіх хворих на рак гортані розподілено на 2 групи: хірургічного (Х) та консервативного (К) лікування на першому етапі. У групі Х проводилися такі хірургічні втручання: хордектомія, фронто-латеральна резекція гортані за Леру — Робером, вертимальна резекція гортані із сегментарним або з субтотальним

видаленням пластинки щитовидного хряща та ларингектомія [3–4]. При регіонарному метастатичному ураженні ЛВ ший проводили шийні дисекції: консервативну або радикальну (операцію Крайля). Залежно від стадії, поширеності пухлини та чистоти країв резекції призначався курс післяопераційної ПТ. У групі К на першому етапі проводили хімієпроменеву терапію, а при залишковій пухлині в подальшому — хірургічне втручання.

Застосування протипухлинних лікарських засобів включало проведення системної неоад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) та поєднаної ХТ під час ПТ. Неоад'ювантний курс хіміотерапевтичного лікування складався з 3 циклів ПХТ за схемою: паклітаксел у дозі 175 мг/м² + карбоплатин 350 мг/м² (або цисплатин 100 мг/м²) у першу добу. Перерва між циклами неоад'ювантної ПХТ становила 21 добу. При неефективності 2 циклів неоад'ювантної ХТ 3-й цикл неоад'ювантної ХТ не проводився, а призначали ПТ, хімієпроменеве або хірургічне лікування.

Після курсу неоад'ювантної ПХТ оцінювався результат і призначалося комбіноване лікування, що включало проведення ПТ самостійно, хімієпроменеве або хірургічне лікування.

Курс ПТ проводився в онкоцентрах на лінійних прискорювачах з разовою осередковою дозою по 2 Гр/добу, 5 днів/тиж до досягнення сумарної осередкової дози (СОД) у (66–70) Гр. Курс ПТ після операції з чистими краями резекції — за тією ж методикою до досягнення СОД у 55 Гр. Поєднана ХТ під час променевого лікування була системною. Схема ХТ: цисплатин (100 мг/м²) у 1-шу добу 1-го етапу ПТ та 2-ге введення — через 21 добу.

Ефективність лікування хворих оцінювали за ступенем регресу пухлини через 3 тиж як після курсу неоад'ювантної ПХТ, так і після комбінованого лікування на підставі КТ-досліджень і наявності залишкової пухлини та рецидиву за RECIST 1.1 [5]. Результат лікування хворих визначали за даними безрецидивної та загальної виживаності.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за непараметричними методами: U, χ^2 , точним методом Фішера. Показник виживаності пацієнтів без рецидиву, після комбінованого лікування вивчався за методом Каплана — Меєра [6].

РЕЗУЛЬТАТИ

Поширеність пухлини у пацієнтів із раком гортані I стадії наявна у 36 хворих, II стадії — у 91 особи. III стадію виявлено у 109 хворих, серед яких у 88 (81%) випадках встановлено рак, який відповідав категорії T3N0M0. IV стадію зафіксовано у 17 осіб.

Гістологічна будова пухлин в обстежених хворих на рак гортані була представлена плоскоклітинним раком різного ступеня диференціювання: помірно диференційований — у 5 (2%), незроговілий — у 74 (29%) та зроговілий — у 174 (69%) пацієнтів. Відмічено, що у голосниковому відділі гортані переважали новоутворення зі зроговілою формою раку — у 73% випадків. Також зазначено вищий відсоток випадків незроговілої форми раку в надголосниковому відділі (51%) проти 25% пухлин з такою диференціацією в голосниковому відділі гортані.

При аналізі даних щодо диференційованості раку між групами хворих Х та К помічено статистично достовірну різницю (табл. 1). Так, зроговілу форму новоутворення зафіксовано у більшості випадків у голосниковому відділі гортані, а незроговіла форма раку була більш притаманна пухлинам надголосникового відділу гортані ($\chi^2=10,079$; $p < 0,05$).

Підтверджено наші попередні спостереження щодо зв'язку розвитку регіонарних метастазів при локалізації первинного осередку раку в різних відділах гортані [7–8]. Так, формування новоутворення в надголосниковому відділі гортані зафіксовано у 45 (18%) випадках, у голосниковому відділі гортані — у 208 (82%) випадках. При цьому регіонарні метастази у ЛВ ший при раку надголосникового відділу гортані виявлені у 23 (51%) випадках проти 15 (7%) при раку голосникового відділу (табл. 2). Тобто метастазування у ЛВ ший було істотно характернішим для раку надголосникового відділу гортані ($\chi^2=55,859$; $p < 0,05$).

Ефективність лікування хворих на рак гортані протягом 3 років дало визначення їх безпідійної (без розвитку рецидивів чи метастазування) та загальної виживаності (табл. 3, рис. 1–2).

Випадки подій, рецидивів чи метастазування, раку у групі Х відмічали у 47 хворих, метастазування у ЛВ ший — у 12, поєднання рецидиву та регіонарних метастазів — у 2, віддалені метастази в легені — у 2 хворих. У групі К рецидиви пухлини виявлені у 45 осіб та по 5 випадків з метастазуванням у ЛВ ший і поєднанням рецидиву з регіонарним метастазуванням новоутворення. Також у цій групі зафіксовані по 1 випадку віддалених метастазів у легені, печінку та поєднання рецидиву пухлини з регіонарним (у ЛВ ший) та віддаленим (легені та головний мозок) метастазуванням.

Таблиця 1. Розподіл ступенів диференційованості раку за відділами гортані у групах хворих

Плоскоклітинний рак	Відділ гортані				Усього
	надголосниковий		голосниковий		
	група Х	група К	група Х	група К	
Зроговілий*	5	17	114	38	174
Незроговілий	1	22	29	22	74
Помірно диференційований	—	—	2	3	5
Усього	6	39	145	63	253

Примітка: * $\chi^2=10,079$; $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розподіл хворих на рак гортані за локалізацією та регіонарними метастазами ший, n (%)

Відділ гортані	Регіонарні метастази		Без метастазів	Усього
	двобічні	однобічні		
Надголосниковий	6 (13)	17 (38)	22 (49)	45 (100)
Голосниковий	3 (1)	12 (6)	193 (93)	208 (100)
Усього	9 (3)	29 (12)	215 (85)	253 (100)

Таблиця 3. Кількість випадків рецидивів та метастазувань пухлини після лікування осіб з раком гортані протягом 3 років

Група хворих	Відділ гортані	Кількість рецидивів та метастазувань раку (роки)			Кількість випадків без рецидивів та метастазувань раку
		1	2	3	
Х (n=151)	надголосниковий	4	—	—	2
	голосниковий	36	16	7	86
К (n=102)	надголосниковий	13	6	1	19
	голосниковий	28	8	1	26
Усього		81	30	9	133

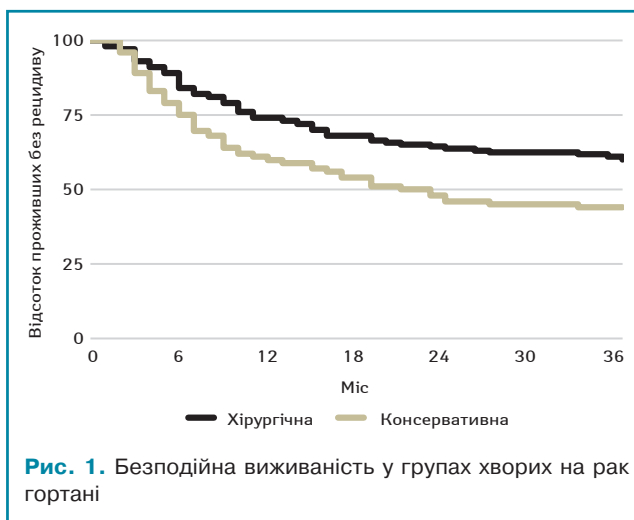


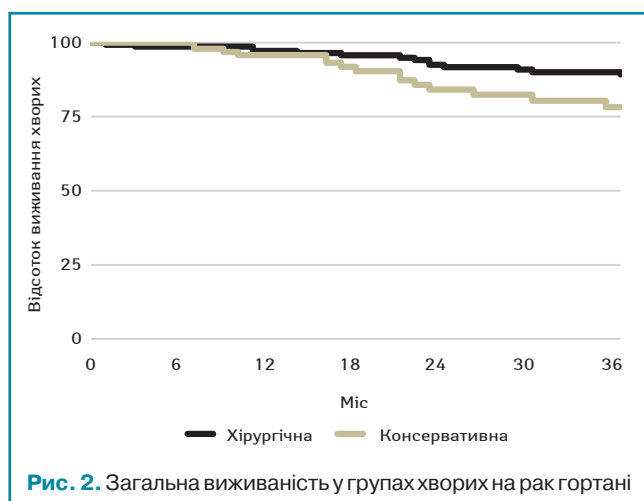
Рис. 1. Безпідійна виживаність у групах хворих на рак гортані

Безпідійна виживаність хворих на рак гортані за 3 роки становила 60% у групі Х та 44% у групі К (див. рис. 1).

Протягом 3 років спостережень безпідійна виживаність між обома групами хворих на рак гортані була статистично відмінною. У хірургічній групі цей показник був вищий, ніж у групі з консервативним лікуванням хворих ($\chi^2=8,104$; $p < 0,05$). Крім того, у цій групі не було досягнуто медіани безпідійної виживаності. У групі з консервативним лікуванням хворих медіани безпідійної виживаності досягнуто через 21 місяць закінчення їх терапії.

Слід відмітити, що випадки подій, рецидивів чи метастазування, раку голосникового відділу гортані переважали у групі К порівняно з групою Х і становили 37 (59%) проти 59 (41%) подій ($\chi^2=5,751$; $p < 0,05$). Найбільша кількість таких подій відмічалася у 1-й рік після проведеного лікування хворих на рак голосникового відділу гортані (див. табл. 3). Таку істотну відмінність зафіксовано між цими групами, К та Х, за 1-й рік спостережень, і вона становила 28 (45%) проти 36 (25%) випадків ($\chi^2=7,934$; $p < 0,05$). Тобто безпідійна виживаність хворих на рак голосникового відділу гортані була істотно вищою після їх хірургічного лікування. У цієї категорії пацієнтів відмічено меншу кількість рецидивів чи регіонарного метастазування новоутворення порівняно з групою тотожних хворих, що проходили консервативне лікування.

Відмінності між досліджуваними групами у безпідійній виживаності хворих на рак надголосникового відділу гортані були іншими. Як при хірургічному, так і при консервативному



лікуванні пацієнтів з раком надголосникового відділу гортані рецидивів чи регіонарне метастазування онкопатології протягом року не стали статистично достовірними.

Проте у хірургічній групі за 1-й рік спостереження безпідійна виживаність була вищою при раку голосникового відділу ($\chi^2=5,179$; $p < 0,05$). Можливо, на такий результат вплинула невелика кількість спостережень випадків раку надголосникового відділу гортані. На нашу думку, при пухлині надголосникового відділу доцільніше розпочинати лікування хворих з консервативної терапії. На це опосередковано може вказувати частіше регіонарне метастазування раку такої локалізації через більш розвинену судинну сітку. Як зазначалося вище, більш притаманні цьому відділу гортані випадки незрогової форми раку, яка чутлива до консервативних методів терапії. Усі ці зазначені ознаки меншою мірою відмічалися при раку голосникового відділу гортані. При спостереженні протягом 3 років після хірургічного втручання була вищою безпідійна виживаність пацієнтів з раком голосникового відділу порівняно з випадками новоутворення надголосникового відділу гортані.

Щодо загальної виживаності хворих на рак гортані, після їхнього лікування ніякої відмінності не зафіксовано. За час спостереження 29 осіб померли від раку гортані: 14 випадків у групі Х та 15 — у групі К. Від інших причин (пневмонії, які були пов'язані з епідемією на COVID-19, дорожньо-транспортні пригоди) померло 4 особи. Загальна виживаність хворих на рак гортані була статистично однаковою в обох групах: при хірургічному — 90,0%, а при консервативному лікуванні — 78,2% ($\chi^2=2,846$; $p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що зроговіла форма раку відмічалася в більшості випадків у голосниковому відділі гортані, а незроговіла форма раку була більш притаманна пухлинам надголосникового відділу гортані ($\chi^2=10,079$; $p < 0,05$).
2. Метастазування у ЛВ шиї було істотно характернішим для раку надголосникового відділу гортані і становило 23 (51%) випадків проти 15 (7%) випадків при пухлині голосникового відділу ($\chi^2=55,859$; $p < 0,05$).
3. 3-річна безпідійна виживаність хворих на рак гортані в групі пацієнтів з хірургічним втручанням була статистично вищою, ніж після консервативного лікування, і становила 60% та 44% відповідно ($\chi^2=8,104$; $p < 0,05$).
4. Загальна 3-річна виживаність хворих в обох групах статистично не відрізнялася.

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. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2024). *Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. (Vol. 25). Кропивницький: Поліум.
3. Цыганов, А. И., & Бухман, Л. А. (1976). *Функциональные резекции гортани при раке*. Київ: Здоров'я.
4. Лукач, Е. В., & Серезко, Ю. О. (2020). *Київська школа відкритої резекції гортані*. Київ: Фоліант.
5. Серезко, Ю. А. (2019). *Составление диагноза в ЛОР-онкологии. Справочное руководство*. Київ: Фоліант.
6. Glantz, S. (1999). *Medical-biologisch. Practice*.
7. Лукач, Е. В., Серезко, Ю. О., Клочков, Є. І., Стрежак, В. В., Цимбалюк, Є. М., & Діхтярук, В. Я. (2021). Деякі аспекти консервативного лікування хворих на рак гортані. *Оториноларингологія*, 5, 27–33.
8. Лукач, Е. В., Серезко, Ю. О., Клочков, Є. І., Стрежак, В. В., Діхтярук, В. Я., & Цимбалюк, Є. М. (2022). Результати комбінованого лікування хворих на рак гортані при різних варіантах послідовності консервативного та хірургічного його компонентів. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 130(2), 16.

Peculiarities of treatment of patients with laryngeal cancer

E.V. Lukach, Yu.O. Serezhko, E.M. Tsybalyuk

State Institution «Institute of Otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomyichenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The incidence of laryngeal cancer in Ukraine was 4.4 per 100,000 population in 2021. Most often, laryngeal cancer is found in men of working age. In (59.5–63.2)%, stage III–IV laryngeal cancer is diagnosed. This affects the choice of treatment method for such patients. **Goal.** Determination of the effectiveness of surgical and conservative treatment of patients with laryngeal cancer. **Object and methods.** 253 patients with laryngeal cancer were examined. 127 patients had stage I–II laryngeal cancer. 126 patients had stage III–IV cancer of the larynx. In all cases of cancer, the diagnosis was confirmed histologically. The average age of the patients was 59.5 years. All patients were divided into two groups: surgical and conservative treatment. The result of treatment of patients with laryngeal cancer was evaluated. Dynamic observation was three years. **The results.** Metastasis to lymph nodes of the neck was significantly more characteristic of cancer of the supraglottic part of the larynx ($\chi^2=55.859$; $p < 0.05$). Event-free survival of laryngeal cancer patients was 60% in the surgical group and 44% in the conservative treatment group ($\chi^2=8.104$; $p < 0.05$). The median event-free survival was only in the group with conservative treatment of patients and was 21 months. The overall survival rate of patients in the group of surgical treatment was 90%. In the group of conservative treatment — 78.2%. However, there was no statistical difference ($\chi^2=2.846$; $p > 0.05$). **Conclusions.** Metastases to regional lymph nodes are more often observed in cancer of the supraglottic part of the larynx. Event-free survival of patients with laryngeal cancer was significantly higher after surgical treatment of patients.

Key words: larynx cancer; surgical treatment; conservative treatment; patient survival.

Адреса для листування:

Серезко Юрій
03057, Київ, вул. Зоологічна, 3
Державна установа «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна
E-mail: amtc@kndio.kiev.ua

Correspondence:

Yuriy Serezhko
3 Zoologichna str., Kyiv, 03057
State Institution «Institute of Otolaryngology
named after Prof. O.S. Kolomyichenko
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
E-mail: amtc@kndio.kiev.ua

M.V. Artemenko, I.M. Bondarenko, V.F. Zavizion, D.I. Avierin

Cost minimization analysis of neoadjuvant treatment of luminal B HER2/neu-negative breast cancer: chemotherapy versus hormone therapy

Dnipro State Medical University, Ukraine

Received 19.11.2024

Accepted for publication 3.12.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33629

In 2022, there were 2,296,840 registered cases of breast cancer (BC) worldwide and 12,335 in Ukraine. A significant number of patients with early and locally advanced BC require neoadjuvant treatment. In the treatment of luminal B HER2/neu-negative BC, chemotherapy is more commonly used. However, data from recent randomized clinical trials indicate identical efficacy for such cases with neoadjuvant endocrine therapy. Moreover, endocrine therapy has a more favorable toxicity profile, is better tolerated by patients, does not require hospitalization, and is significantly cheaper than chemotherapy. This fact is significant in Ukraine in recent years, where, under wartime conditions, the country and its population have limited financial resources for treatment. The aim of the study was a pharmacoeconomic comparison of the cost of neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant endocrine therapy. **Object and Methods.** The «cost-minimization» method was applied to conduct the study. In calculating the difference in costs between the two treatment methods, both direct costs (the cost of providing medical care to one person, the cost of therapeutic agents, including agents used for premedication and prevention of the most common manifestations of treatment toxicity, costs of laboratory tests) and indirect costs, primarily the costs of laboratory tests and loss of working capacity and associated losses, were taken into account. **Results of the Study.** The cost of treatment with standard dose-intensive adjuvant regimens was considered: 4 courses of doxorubicin with cyclophosphamide every 2 weeks followed by 4 courses of paclitaxel every 2 weeks or followed by 12 weekly infusions of paclitaxel, and 6 courses of the combination of docetaxel with cyclophosphamide. These were compared with the cost of treatment with aromatase inhibitors both in monotherapy in menopausal patients and combination with synthetic analogs of luteinizing hormone-releasing hormone in premenopausal women. Depending on the choice of drugs, endocrine therapy is cheaper compared to the recommended international guidelines for neoadjuvant chemotherapy regimens by about 30,000 UAH to approximately 70,000 UAH. **Conclusions.** With practically identical immediate results of neoadjuvant chemo- and endocrine therapy for early luminal B HER2/neu-negative BC, and taking into account the pharmacoeconomic analysis by the «cost-minimization» method, endocrine therapy is the treatment of choice. It allows significant savings in treatment costs, which is extremely important in financial and economic hardship. However, one cannot rely solely on the results of pharmacoeconomic calculations, as long-term treatment outcomes have yet to be thoroughly studied. Therefore, when choosing the tactics of neoadjuvant treatment, a multidisciplinary team should consider a multifactorial analysis of each patient.

Key words: breast cancer; immunohistochemical phenotype of the tumor; neoadjuvant chemotherapy; neoadjuvant endocrine therapy; cost of treatment; complications of cancer treatment; loss of working capacity due to illness.

309

In 2022, approximately 2,296,840 cases of BC in women were registered worldwide. The countries leading in the number of cases were China (357,161), the USA (274,375), and India (192,020). The age-standardized incidence rate was highest in France (105.4 per 100,000 women), followed by the USA (95.9 per 100,000) in second place, and the United Kingdom (94.0 per 100,000) in third place [1]. In the same year, Ukraine registered 12,335 cases of BC, with the highest numbers reported in the Dnipro (1,339), Lviv (906), Odesa (846), Kyiv (701) regions, and the city of Kyiv (1,260) [2]. Possibly due to the war in Ukraine, the standardized incidence rate (world standard) for BC in 2022 is currently unknown or unpublished, but in 2021, it was 43.2 per 100,000 female population of the country [3].

Among molecular subtypes, the so-called luminal A (50–60% of all BC cases) and luminal B, which is further divided into HER2/neu-negative (15–20% of all BC cases) and HER2/neu-enriched (10–15%), predominate [4].

Today, for a significant cohort of both locally advanced and localized BC, the standard method of treatment is the so-called neoadjuvant therapy. In most cases, this approach primarily allows for downstaging, significantly increasing the possibility of using organ-preserving surgical technologies. Simultaneously, it demonstrates the tumor's sensitivity to the applied treatment and influences the choice of adjuvant therapy. While endocrine therapy is preferred for luminal A, chemotherapy is often used for luminal B. Data from many clinical studies demonstrate that chemo-

hormone therapy have almost identical clinical efficacy and provide equal opportunities for performing organ-preserving surgeries [5].

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommendations regarding adjuvant or neoadjuvant use of chemotherapy for HER2/neu-negative cancer do not differentiate the choice of regimens based on triple-negative, luminal A, or luminal B HER2/neu-negative subtypes. The proposed regimens include dose-dense administration of 4 courses of doxorubicin with cyclophosphamide (AC), followed by 4 courses of paclitaxel (T) every 2 weeks or 12 weekly infusions at the appropriate dosage. Another preferred regimen is 4–6 courses of a combination of docetaxel with cyclophosphamide. In some instances, the use of pembrolizumab with paclitaxel and carboplatin for 4 courses, followed by 4 courses of pembrolizumab, doxorubicin, and cyclophosphamide every 3 weeks, maybe recommended [6]. European Society for Medical Oncology (ESMO) also recommends the use of chemotherapy for neoadjuvant purposes [7].

American Society of Clinical Oncology (ASCO) allows hormone therapy for postmenopausal patients with hormone-sensitive, HER2/neu-negative BC to downstage the disease [8]. However, while multigene tests such as Oncotype DX, MammaPrint, Breast Cancer Index, and EndoPredict [9] exist for selecting methods of adjuvant systemic therapy, such tests are not used for choosing neoadjuvant treatment. Nonetheless, invaluable experience gained from clinical trials like ACOSOG-Z1031, IMPACT, and POETIC has indicated the possibility of using a cheap yet sufficiently effective laboratory method to monitor the effectiveness of neoadjuvant

hormone therapy by studying the proliferation marker Ki-67. If the treatment is effective, Ki-67 decreases after just 2 weeks of hormone therapy, whereas clinical and radiological signs of positive dynamics may only become noticeable after several courses [10–12].

A feature of chemotherapy is that it generally has a significant number of adverse effects that complicate its use and require appropriate management. The development of toxic complications, in turn, may prompt dose reductions or even discontinuation of treatment [13]. In contrast, endocrine therapy has a more favorable toxicity profile, is better tolerated than chemotherapy, and has less impact on patients' quality of life, at least during neoadjuvant treatment [14].

Since 2014, a bloody war has been ongoing in Ukraine, which, on February 24, 2022, escalated into a full-scale invasion. This has led not only to catastrophic losses of human resources but also to an extraordinary decline in economic indicators and, accordingly, the country's financial capabilities, which worsen each day the war continues. At the same time, the cost of even standard medical procedures, medications, salaries for medical personnel, and other treatment-related expenses is constantly increasing. The capabilities of the National Health Service of Ukraine to finance expensive treatment regimens are limited. The population's ability to independently fund their treatment is also catastrophically decreasing. Therefore, the search for cheaper technologies that can deliver the same results as generally accepted but more expensive ones is highly relevant. Considering that neoadjuvant endocrine therapy for luminal B BC, with proper monitoring of tumor response, provides the same opportunities for performing organ-preserving surgeries as chemotherapy, according to clinical studies, the implementation of this technology can be considered a justified option to reduce treatment costs, which, it seems, does not harm long-term outcomes. This «seems» still requires additional research by tracking relapse-free and overall survival results, necessitating extra time.

The study aims to compare the cost of neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant endocrine therapy using the «cost-minimization» method.

For the calculations, the following formula was applied:

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2),$$

where CMA is the indicator of the cost difference between the two treatment methods; DC1 is the direct costs when using the first treatment method; IC1 is the indirect costs when using the first treatment method; DC2 and IC2 are the direct and indirect costs, respectively, when using the second treatment method [15].

Direct treatment costs can be considered the cost of providing medical care to one person, as their calculation includes fixed, variable, average, and marginal costs [16], which include personnel costs, utility expenses, etc. Medications are financed separately; the cost of drugs for treating a specific nosological unit is not included in the base rate.

The base rate for the readiness to provide medical care to one person over a year is 36,807 UAH annually. Considering the adjustment coefficient of 0.97 for patients over 18 years old, giving care to one person in a hospital is estimated at 35,702.8 UAH per year, and outpatient care at 25,764.9 UAH per year [17].

Due to the lack of reliable information in the public domain, it was impossible to calculate the cost of drugs obtained by hospitals through state procurements, sponsorship supplies, etc. Therefore, the calculation was performed considering the minimum prices based on data from the websites *tabletki.ua* [18], *medbrowse.com.ua* [19], and *apteka911.ua* [20]. The drug information was verified on the website *likicontrol.com.ua* [21].

We'll adopt the standard approach of calculating doses in mg/m² for calculating the cost of chemotherapy drugs. We'll consider an average body surface area of 1.9 m². So, when using the dose-dense AC regimen, the patient will receive every 2 weeks 114 mg of doxorubicin (60 mg per 1 m²) and 1,140 mg of cyclophosphamide (600 mg per 1 m²). A total of 4 such infusions will be administered. According

to *medbrowse.com.ua* [19], the average price of doxorubicin 100 mg is 1,115 UAH, 50 mg is 627 UAH, 25 mg is 576 UAH, and 10 mg is 140 UAH.

It should be noted that the cost of drugs from well-known brands may significantly exceed the amounts indicated. If these packaging options are available, the optimal is to use 1 vial of 100 mg and 2 of 10 mg. Thus, the total cost of doxorubicin for 1 course of treatment is at least 1,395 UAH. If the 100 mg packaging is unavailable, 2 vials of 50 mg are used, which increases the drug cost to 1,530 UAH.

According to *apteka911.ua* [20], the approximate prices for cyclophosphamide 1,000 mg are 1,650 UAH, 500 mg is 925 UAH, 200 mg is 330 UAH, and 100 mg is 165 UAH. So, when using 1 vial of 1,000 mg and 1 vial of 200 mg, the cost of the drug for 1 course will be about 1,980 UAH, and when using 2 vials of 500 mg instead of 1 of 1,000 mg, the cost of the drug increases to 2,180 UAH.

Thus, the minimum cost of chemotherapy drugs alone for 1 course of treatment ranges from 3,375 UAH to 3,710 UAH. This is under the condition that drugs from well-known European manufacturers are not used, which would significantly increase expenses. 4 courses are conducted every 2 weeks, so the minimum total cost ranges from 13,500 UAH to 14,840 UAH.

Doxorubicin and cyclophosphamide are drugs with moderate emetogenicity, requiring the prescription of antiemetic agents for at least the first three days [22]. Thus, 8 mg of ondansetron and 8 mg of dexamethasone are administered before the start of each chemotherapy course. For the next three days, the patient should receive 8 mg of ondansetron intravenously or orally and 4 mg of dexamethasone intramuscularly. According to *tabletki.ua* website, the minimum cost of dexamethasone is 28 UAH for 5 ampoules of 4 mg each, which is precisely what is needed for 1 course of treatment. According to the same site, ondansetron costs 30 UAH for 5 ampoules of 4 mg and 100 UAH for 10 tablets of 8 mg. As we can see, antiemetic therapy will increase the cost of 1 course by approximately 150 UAH and the cost of 4 courses accordingly by 600 UAH. Roughly an additional 950 UAH per course is needed for filgrastim, as the dose-dense regimen has pronounced hematological toxicity, and colony-stimulating factors are indispensable to ensure the recovery of neutrophil counts before the next course. A more effective drug is pegylated filgrastim; however, at the time of preparing this material, the drug was not available in Ukraine.

Thus, the cost of providing chemotherapy drugs and supportive medications for 4 courses of dose-dense therapy in the AC regimen will range from 15,050 UAH to 15,940 UAH. The following 4 courses of paclitaxel are either 175 mg/m² every 2 weeks or 80 mg/m² weekly for 12 infusions. When administering the drug every 2 weeks, the calculated dose per infusion is 332 mg; with weekly administration, it is 152 mg. Paclitaxel is available in vials of 5 ml (30 mg), 16.67 ml (100 mg), 25 ml (150 mg), 43.33 ml (260 mg), or 50 ml (300 mg). To administer a dose of 332 mg, one should choose either 1 vial of 300 mg or 1 vial of 30 mg (the calculated dose can be rounded without losing efficacy). According to *tabletki.ua* [18], 1 course will cost 4,416 UAH (300 mg — 3,901 UAH, 30 mg — 515 UAH), and 4 such courses will accordingly cost 17,664 UAH. With weekly infusions at a calculated dose of 152 mg, the minimum cost of paclitaxel for 1 infusion will be 2,481 UAH (1 vial of 100 mg — 1,451 UAH and 2 vials of 30 mg — 1,030 UAH), and for 12 infusions, 29,772 UAH.

Before administering paclitaxel, according to the official instructions [21], premedication with dexamethasone 20 mg intravenously (the minimum price for 20 mg is 28 UAH), diphenhydramine 50 mg (minimum price according to *tabletki.ua* is 31 UAH for 10 ampoules of 10 mg; for 1 infusion, 5 ampoules are needed, totaling at least 15 UAH), and ranitidine 50 mg (not available in pharmacies at the time of writing) or cimetidine 300 mg (also not available) is mandatory. An alternative to H₂-histamine receptor blockers can be proton pump inhibitors, such as 40 mg pantoprazole (the minimum price per vial, according to *tabletki.ua* [18], is 85 UAH).

Paclitaxel is a low-emetogenic cytostatic [22], so premedication with 8 mg of dexamethasone (from 11 UAH) and 8 mg of ondansetron (12 UAH) is sufficient before each administration, totaling 23 UAH per infusion.

Thus, premedication before each administration of paclitaxel costs 128 UAH, adding 604 UAH to the cost of treatment for 4 courses and 1,812 UAH for 12 weekly infusions. As a result, depending on the chosen dose-dense neoadjuvant chemotherapy regimen with minimal premedication, neoadjuvant treatment costs 18,268 UAH. With the weekly regimen of 12 infusions, the cost increases to 31,584 UAH.

They exclude the provision of syringes, infusion sets (incidentally, an infusion system for paclitaxel adds at least 230 UAH to each course [18]), and solutions for diluting chemotherapeutic agents, chemotherapy drugs and premedication in the dose-dense AC regimen followed by 4 courses of paclitaxel every 2 weeks cost 18,268 UAH. When using AC followed by 12 weekly paclitaxel infusions, the price increases to 46,634 UAH. It should be noted that the cumulative burden on the body with the weekly regimen is less, the therapy is better tolerated, and the complication profile is correspondingly more favorable than with administration every 2 weeks.

Another NCCN-recommended neoadjuvant chemotherapy regimen is TC — docetaxel 75 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² intravenously every 3 weeks. The calculated dose of docetaxel per course is 142 mg, which can be provided with 2 vials of 80 mg at a minimum cost of 750 UAH each (1,500 UAH per course) (prices from *tabletki.ua*). Without such packaging, the cost per course will significantly increase. For instance, 1 vial of 20 mg costs at least 672 UAH, and 4 vials will accordingly cost 2,688 UAH. The cost of cyclophosphamide, as mentioned above, is at least 1,980 UAH per course. Combining docetaxel with cyclophosphamide is moderately emetogenic, adding at least 150 UAH per course for premedication. This combination also frequently leads to clinically significant neutropenia, requiring colony-stimulating factors (at least 950 UAH per course) for prevention or treatment. Thus, the cost of 1 course of treatment under the TC regimen, including minimal supportive therapy, is 4,580 UAH; 4 courses will cost 18,320 UAH, and 6 courses will cost 27,480 UAH.

Calculating additional costs for managing side effects is extremely difficult, as the need for interventions is determined individually. With centralized procurement of medicines by state institutions and hospitals, drug prices may be significantly lower. Today, for neoadjuvant endocrine therapy of hormone-sensitive tumors, either aromatase inhibitors or tamoxifen in monotherapy can be used. Preference is given to the former, as they have demonstrated better results in clinical studies. For hormone therapy in premenopausal patients, aromatase inhibitors must be used alongside ovarian suppression with goserelin or triptorelin [5].

Aromatase inhibitors available on the Ukrainian pharmaceutical market include the non-steroidal letrozole and anastrozole and the steroidal drug exemestane. Randomized clinical trials have shown that none of these drugs is superior to the others [5]; therefore, in actual clinical practice, any non-steroidal drug (letrozole or anastrozole) or the steroidal drug exemestane can be used for neoadjuvant treatment. According to *tabletki.ua*, the prices are for letrozole 2.5 mg (30 tablets) from 497 UAH, for anastrozole 1 mg (28 pills) from 352 UAH, and for exemestane 25 mg from 700 UAH.

Using synthetic analogs of natural luteinizing hormone-releasing hormone in reproductive-age women for ovarian suppression requires additional expenses. For example, the cost of a 3.6 mg goserelin implant, which provides an effect for 4 weeks, is 2,235 UAH, and the 10.8 mg depot, effective for 12 weeks, is 5,593 UAH. Triptorelin suspension 3.75 mg, providing ovarian ablation for 4 weeks, costs 2,230 UAH, and 11.25 mg, effective for 12 weeks, costs 5,985 UAH.

Vitamin D₃ is usually recommended to reduce the toxicity of endocrine drugs (primarily bone-joint drugs). At a dose

of 2,000 IU, it can be safely used without laboratory monitoring. According to *tabletki.ua*, it costs 70 UAH for 30 tablets or 100 UAH for 60 tablets.

Bone resorption inhibitors are also successfully used to correct bone toxicity. The appropriateness and frequency of their use (once every 3–6 months to reduce bone resorption manifestations) are determined individually based on each patient's bone-joint characteristics. The cost of 4 mg of zoledronic acid, according to *tabletki.ua*, is 756 UAH. Its administration requires the patient to be in the hospital, at least in a day hospital setting, although the intravenous infusion procedure takes only 15 minutes. An alternative is the oral drug ibandronic acid, which costs 1,508 UAH for 3 tablets. Considering that the drug is taken once per treatment cycle (once every 4 weeks), the cost per tablet is just over 500 UAH, and its use does not require a doctor's visit.

Thus, for menopausal patients, hormone therapy plus supportive therapy costs, depending on the drug choice, from 997 UAH for letrozole, from 992 UAH for anastrozole, and from 1,270 UAH for exemestane. In premenopausal women, adding goserelin increases the treatment cost by 2,235 UAH per month and triptorelin by 2,230 UAH per month.

Both chemotherapy and endocrine therapy require regular laboratory monitoring, at a minimum, a complete blood count, and liver and kidney function tests. When using dose-dense chemotherapy, laboratory checks are necessary at least one week after cytostatic infusion and before the next course. With endocrine therapy, there is no urgent need for constant laboratory monitoring. Blood tests can be conducted once every 2–3 courses of treatment or more frequently if there are individual indications. Commercial laboratories provide quality laboratory monitoring of clinical (general) and biochemical blood tests starting from a minimum of 1,000 UAH per examination. Prices may vary depending on technology, reagent costs, etc.

As of April 1, 2024, the minimum hourly wage, according to the Ministry of Finance of Ukraine, was 48 UAH per hour [23]. Thus, assuming a 6-hour workday, she loses at least 288 UAH each day that a patient is undergoing treatment. Suppose we consider the average salary published by the Ministry of Finance for June 2024, which is 18,806.63 UAH [24]; then, based on a 36-hour workweek [25], each working hour in that same June cost approximately 130 UAH (from an average calculation of 145 working hours per month with a 36-hour workweek). Therefore, for each working day missed due to hospitalization, the patient loses about 780 UAH. Even with compensation for losses from the Social Insurance Fund, the overall losses from inpatient treatment are significant.

Moreover, a patient receiving chemotherapy usually cannot return to work immediately after discharge from the hospital, so she continues outpatient treatment, remaining on sick leave for at least several more days. The number of such days depends on the patient's condition, the severity of chemotherapy side effects, and each specific patient's activity type. According to the most modest estimates, being on sick leave for one week resulted in an average loss of about 5,500 UAH.

Unlike chemotherapy, endocrine therapy does not require hospitalization; in the absence of pronounced side effects, visiting the doctor once every 2–3 months is sufficient. Therefore, the cost of one working day every 2–3 months, on average 780 UAH, almost does not affect the patient's losses. Moreover, the patient can often arrange to make up work hours on other days or times, thus not incurring any financial losses due to reduced wages.

To date, the optimal duration of neoadjuvant endocrine therapy remains undetermined. To ensure the possibility of performing the organ-preserving treatment, it should be at least 4 months, but extending the treatment generally contributes to improved outcomes [5].

Considering the above analysis, we can calculate the minimum direct and indirect treatment costs. The direct treatment costs include the base rate for readiness to provide medical care, the total cost of antitumor therapy, supportive therapy, and laboratory tests.

The base rate for the readiness to provide inpatient medical care to one person over a year, taking into account the adjustment coefficient, is 35,703 UAH per year, and for outpatient care, 25,765 UAH per year. For further calculations, these figures will be rounded to whole numbers.

The total cost of neoadjuvant chemotherapy in the dose-dense regimen of 4 courses of AC followed by 4 courses of paclitaxel every 2 weeks, taking into account the necessary premedication and provided there are no treatment complications, and excluding the cost of solutions for diluting chemotherapeutic agents, syringes, infusion sets, and other minor expenses, is at least 33,118 UAH. When using 12 weekly paclitaxel infusions, the treatment cost increases to 46,634 UAH. The cost of 4 courses of chemotherapy according to the TC regimen is 18,320 UAH, and for 6 courses, 27,480 UAH.

The minimum cost of 4 courses of endocrine neoadjuvant therapy (1 course = 4 weeks), including supportive therapy, in postmenopausal women is 3,988 UAH for letrozole, 3,968 UAH for anastrozole, and 5,080 UAH for exemestane. The use of goserelin in premenopausal women will increase the treatment cost to 12,928 UAH for letrozole, 12,908 UAH for anastrozole, and 14,020 UAH for exemestane.

Another cost indicator, which can be either planned or situational depending on the current necessity and, in our opinion, can be considered indirect, is laboratory testing, with prices starting from 1000 UAH per test. For patients receiving chemotherapy, such tests are conducted at least twice per treatment course and over 8 courses; this amounts to 16 or more times. The total cost for laboratory tests thus exceeds 16,000 UAH. For patients receiving endocrine therapy, it's only 3–4 tests or fewer. The amount needed for laboratory tests rarely exceeds 4,000 UAH for 4–6 four-week courses of treatment. Indirect costs include a loss of about 5,500 UAH each week on sick leave.

Costs associated with decreased quality of life, emotional and physical experiences related to anticipating treatment, and negative phenomena during treatment, including the need for additional minimally invasive interventions, examinations, hair loss, changes in appetite, social behavior, etc., cannot be calculated. Special tests, questionnaires, and the like are used for this.

Considering the conducted analysis, the cost-minimization analysis (CMA) indicator was calculated for patients receiving neoadjuvant chemotherapy compared to those receiving endocrine therapy (Tables 1–2, Figure). For convenience of calculation, considering that chemotherapy can last up to 6 courses, the costs for hormone therapy were also calculated for 6 classes.

The maximum direct treatment costs are required when using the dose-dense regimen of 4 courses of AC every 2 weeks plus 12 weekly infusions of paclitaxel, and based on calculations of minimum prices, amounted to 85,187 UAH. The minimum direct cost needed for 6 courses of neoadjuvant hormone therapy with anastrozole in postmenopausal patients is 27,877 UAH. In premenopausal and perimenopausal women, the use of synthetic analogs of GnRH significantly increases direct treatment costs. Thus, 6 courses of neoadjuvant hormone therapy, taking into account all components of direct costs, with anastrozole and goserelin require a minimum of 44,723 UAH, and with triptorelin, 44,693 UAH (Table 1).

Indirect costs for dose-dense regimens combining doxorubicin with cyclophosphamide followed by paclitaxel courses, both every 2 weeks and weekly, amount to about 21,500 UAH, and chemotherapy with docetaxel and cyclophosphamide is approximately 17,500 UAH (Table 2).

Overall, as calculations show, the costs for a dose-dense combination of doxorubicin 60 mg/m² in combination with cyclophosphamide 600 mg/m² every 2 weeks for 4 courses, followed by paclitaxel 175 mg/m² every 2 weeks for 4 classes, amount to from 90,371 UAH. Another modification of the dose-dense regimen, where AC is conducted as in the previous variant and paclitaxel is administered at 80 mg/m² weekly for 12 infusions, requires 102,684 UAH. 6 courses of the TC regimen (docetaxel 75 mg/m² in combination with cyclophosphamide 600 mg) involve costs starting from 81,783 UAH.

The cost of hormone therapy is significantly lower; however, it closely depends on the patient's reproductive status. Postmenopausal women receive one of the aromatase inhibitors without adding ovarian suppressors. 6 courses of letrozole 2.5 mg daily are required from 37,523 UAH, anastrozole from 33,217 UAH, and exemestane from 38,711 UAH. Women in pre- and perimenopause need the use of synthetic GnRH analogs, which increases the cost of treatment. For instance, when using a 4-week goserelin depot, the cost of 6 courses of letrozole increases to 50,933 UAH, anastrozole to 50,063 UAH, and exemestane to 52,151 UAH. Adding a 4-week triptorelin depot increases the price of 6 courses of treatment with letrozole to 50,904 UAH, anastrozole to 50,033 UAH, and exemestane to 52,121 UAH. The cost of dose-dense treatment with 4 courses of chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide followed by 4 courses of dose-dense paclitaxel is higher by 52,848 UAH compared to letrozole monotherapy, by 57,154 UAH compared to anastrozole, and by 51,660 UAH compared to exemestane. The costs of 4 courses of dose-dense treatment with doxorubicin and

Table 1. Direct costs of neoadjuvant chemo- and hormone therapy (DC)

	Neoadjuvant chemotherapy (DC1)			Neoadjuvant hormone therapy (DC2)		
	4AC+4T	4AC+12T	TC	Letrozole	Anastrozole	Exemestane
Base Rate (UAH)	35,703	35,703	35,703	25,765	25,765	25,765
Minimum cost of anticancer drugs	28,164	43,272	27,480	2,982 ¹	2,112 ¹	4,200 ¹
				16,392 ²	15,522 ²	17,610 ²
				16,363 ³	15,492 ³	17,580 ³
Minimum cost of premedication / support	5,004	6,212	1,100	3,436	3,436	3,436
Total DS	68,871	85,187	64,283	32,183 ¹	27,877 ¹	33,371 ¹
				45,593 ²	44,723 ²	46,811 ²
				45,564 ³	44,693 ³	46,781 ³

Notes. An explanation of costs is provided in the text:

¹Endocrine monotherapy in postmenopausal patients.

²Endocrine therapy with ovarian suppression using goserelin in premenopausal patients.

³Endocrine therapy with ovarian suppression using triptorelin in premenopausal patients.

Table 2. Indirect costs when applying neoadjuvant chemo- and hormone therapy (IC)

	Neoadjuvant chemotherapy (IC ¹)			Neoadjuvant hormone therapy (IC ²)		
	4AC+4T	4AC+12T	6TC	Letrozole	Anastrozole	Exemestane
Laboratory monitoring	16,000	16,000	12,000	3,000 ¹	3,000 ¹	3,000 ¹
Incapacity	5,500	5,500	5,500	2,340	2,340	2,340
Total AC	21,500	21,500	12,500	5,340	5,340	5,340

Notes. Explanations of costs are provided in the text:

¹Calculation for one laboratory test every 2 courses.

²Average cost of 3 working days over 6 treatment cycles when the patient is absent from work due to doctor visits.

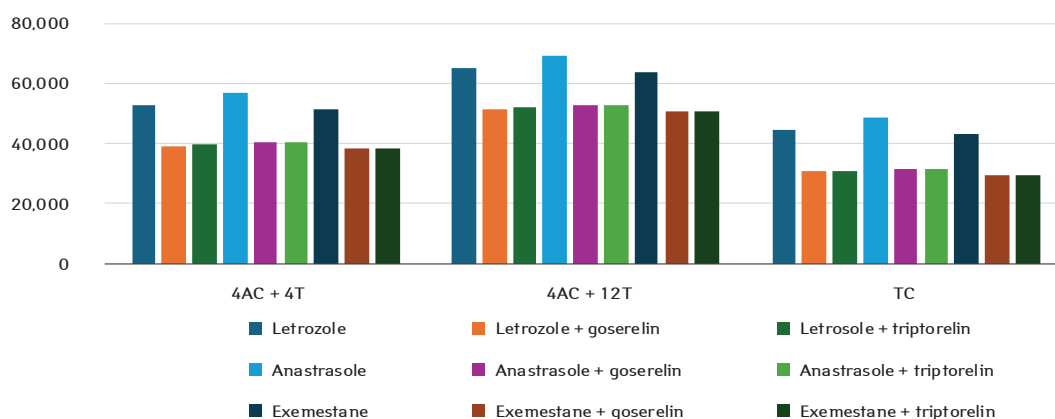


Figure. Difference in treatment costs: chemotherapy vs hormone therapy

cyclophosphamide followed by 12 weekly infusions of paclitaxel will be significantly higher, amounting to 65,161 UAH more compared to letrozole, 69,467 UAH more compared to anastrozole, and 63,973 UAH more compared to exemestane.

Somewhat lower, but still significant, are the costs when adding synthetic GnRH analogs to aromatase inhibitors. For example, the difference in the price of treatment with 4 courses of chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide followed by 4 courses of dose-dense paclitaxel, when adding goserelin, will be from 39,434 UAH, and when adding triptorelin, 39,467 UAH. Treatment with anastrozole and goserelin will be cheaper by 40,308 UAH and with triptorelin by 40,338 UAH. Adding these same drugs to exemestane will be more affordable by 38,220 and 38,250 UAH, respectively.

Treatment with 4 courses of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by 12 weekly infusions of paclitaxel will be more expensive by 51,749 UAH than treatment with anastrozole and goserelin and by 51,780 UAH when adding triptorelin to anastrozole. Similarly, combinations of anastrozole with goserelin and triptorelin will cost less by 52,621 and 52,651 UAH, respectively, and combinations of exemestane with these exact GnRH analogs by 50,553 and 50,563 UAH, respectively. Again, the cost difference favors hormone therapy when comparing the treatment cost of exemestane with the corresponding GnRH analogs to treatment with docetaxel and cyclophosphamide: for anastrozole with goserelin, 30,850 UAH; with triptorelin, 30,879 UAH; for anastrozole, 31,720 UAH with goserelin and 31,750 UAH with triptorelin; and exemestane with goserelin will be cheaper by 28,632 UAH, with triptorelin by 29,662 UAH (Figure).

CONCLUSIONS

Neoadjuvant endocrine therapy for hormone-dependent (including luminal B HER2/neu-negative) BC can be considered an adequate alternative to neoadjuvant chemotherapy. It not only provides a similar opportunity to perform organ-preserving surgical interventions but also allows for significant cost savings in treatment, which is extremely important in the difficult economic conditions caused by the war in Ukraine. Depending on the choice of drugs for endocrine therapy, compared to internationally recommended neoadjuvant chemotherapy regimens, the savings range from about 30,000 UAH to about 70,000 UAH. However, one should not rely solely on the results of pharmacoeconomic calculations, as long-term treatment outcomes have not yet been thoroughly studied.

Information on conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Cancer Research Fund International. Breast cancer statistics. Retrieved from www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/?form=MG0AV3.

2. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2024). *Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* (Vol. 25). Кропивницький: Поліум.

3. 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.

4. DePolo, J. Molecular Subtypes of Breast Cancer. Types of Breast Cancer. Retrieved from www.breastcancer.org/types/molecular-subtypes.

5. Завізіон, В. Ф., & Артеменко, М. В. (2024). Неoad'ювантна ендокринна терапія раку молочної залози: історія та сучасні погляди на проблему (огляд літератури). *Клінічна онкологія*, 14, 3(55), 275–283. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.55-3.32929.

6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2024). Breast Cancer. NCCN Guidelines®. Version 5.2024. Retrieved from www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

7. Park, K. H., Loibl, S., Sohn, J., Park, Y. H., Jiang, Z., Tadjoein, H., ... Harbeck, N. (2024). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with early breast cancer. *ESMO Open*, 9(5), 102974. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102974.

8. Korde, L. A., Somerfield, M. R., Carey, L. A., Crews, J. R., Denduluri, N., Hwang, E. S., & Hershman, D. L. (2021). Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 39(13), 1485–1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399.

9. Andre, F., Ismail, N., Allison, K. H., Barlow, W. E., Collyer, D. E., Damodaran, S., ... Stearns, V. (2022). Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(16), 1816–1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069.

10. Exemestane, Letrozole, or Anastrozole in Treating Postmenopausal Women Who Are Undergoing Surgery for Stage II or Stage III Breast Cancer. Retrieved from ctv.veeva.com/study/exemestane-letrozole-or-anastrozole-in-treating-postmenopausal-women-who-are-undergoing-surgery-fo.

11. Sirico, M., Virga, A., Conte, B., Urbini, M., Ulivi, P., Gianni, C., ... Schettini, F. (2023). Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology. Hematology*, 181, 1040–8428. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103900.

12. Tran, B., & Bedard, P. L. (2011). Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Research*, 13, 221. doi: 10.1186/bcr2904.

13. Zanuso, V., Fregoni, V., & Gervaso, L. (2020). Side Effects of Adjuvant Chemotherapy and their Impact on Outcome in Elderly Breast Cancer Patients: A Cohort Study. *Future Science OA*, 6(9), FSO617. doi: 10.2144/fsoa-2020-0076.

14. Aldaak, M., Suliman, H. M., Abd-Elgadir, E. E., & Abdoon, I. H. (2022). Impact of anticancer therapy on the quality of life of Sudanese patients with breast cancer at Khartoum oncology hospital. *BMC Women's Health*, 22(1), 448. doi: 10.1186/s12905-022-02041-0.

15. Яковлева, Л. В., & Міщенко О. Я. Фармакоеконічний аналіз. Фармацевтична енциклопедія. Відновлено з www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomicnij-analiz.

16. Яковлева, Л. В., & Ткачова, О. В. Витрати у фармакоеконіміці. Фармацевтична енциклопедія. Відновлено з www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1735/vitraty-u-farmakoeconomici.

17. Посібник програми медичних гарантій 2024: відновлення і розвиток. (2024). Національна служба здоров'я України. Відновлено з vaccine.org.ua/wp-content/uploads/2024/06/posibnyk_pmg_2024.pdf.

18. Сервіс пошуку та бронювання ліків в Україні. Відновлено з tabletki.ua.

19. Пошук ліків в аптеках, ціни на ліки в аптеках України. Відновлено з medbrowse.com.ua.

20. Аптека 911. (n.d.). Перелік ліків за категоріями. Відновлено з apteka911.ua/ua.

21. ГО «Ліки Контроль». (n.d.). Ліки Контроль. Відновлено з likicontrol.com.ua.

22. Локальний протокол медичної допомоги та клінічний маршрут хворих з еметичним синдромом. Відновлено з unci.org.ua/standarty-diagnostyky-ta-likuvannya.

23. Мінімальна зарплата в Україні. (2024). Мінімальна зарплата в Україні з 2000 по 2024 рр. Відновлено з index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/min.

24. Середня заробітна плата за даними ПФУ. (2024). Середня місячна зарплата за даними ПФУ в 2024 р. Відновлено з index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/pfu/2024/.

25. Норми тривалості робочого часу на 2021 рік (2021). Бухгалтер 911. Відновлено з buhgalter911.com/spravochniki/oplata-truda/norma-prodolzhitelnosti-rabochego-vremeni/norma-prodolzhitelnosti-rabochego-950661.html.

Аналіз мінімізації витрат на неоад'ювантне лікування люмінального В HER2/neu-негативного раку молочної залози: хіміотерапія проти гормонотерапії

М.В. Артеменко, І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізіон, Д.І. Аверін
Дніпровський державний медичний університет, Україна

У 2022 р. у світі зареєстровано 2 296 840 випадків раку молочної залози, в Україні — 12 335. Значна кількість пацієнтів з раннім та місцево-поширеним раком потребує неоад'ювантного лікування. При цьому для лікування люмінального В HER2/neu-негативного раку частіше застосовується хіміотерапія, хоча дані останніх рандомізованих клінічних досліджень вказують на ідентичну ефективність для таких випадків неоад'ювантного ендокринного лікування. До того ж ендокринна терапія має більш сприятливий профіль токсичності, легше переноситься пацієнтами, абсолютно не потребує госпіталізації та є значно дешевшою порівняно з хіміотерапією. Цей факт має надзвичайно велике значення в Україні останніми роками, коли в умовах війни країна та населення мають обмежені фінансові ресурси на лікування. **Метою дослідження** було фармакоекономічне порівняння вартості неоад'ювантної хіміотерапії та неоад'ювантної ендокринної терапії. **Об'єкт і методи дослідження.** Для виконання дослідження застосовано метод «мінімізації витрат». При розрахунку показника різниці у витратах між 2 методами лікування враховано як прямі витрати (вартість надання медичної допомоги одній особі, вартість лікувальних засобів, зокрема таких, що застосовуються для премедикації та попередження найчастіших проявів токсичності лікування, витрати на лабораторні дослідження), так і непрямі, насамперед витрати на лабораторні дослідження та непрацездатність і пов'язані з нею втрати. **Результати дослідження.** Враховано вартість лікування стандартними для ад'ювантного режиму дозоінтенсивними схемами з 4 курсів доксорубіцину з циклофосфамідом кожні 2 тиж з наступними 4 курсами паклітакселу кожні 2 тиж

або наступними 12 щотижневими інфузіями паклітакселу, та 6 курсів комбінації доцетакселу з ендоксаном, а також порівняно з вартістю лікування інгібіторами ароматази як у пацієнток у період менопаузи в монорежимі, так і їх комбінації із синтетичними аналогами лютеїнізувального гормону — рилізінг-гормону у жінок у період пременопаузи. Залежно від вибору препаратів ендокринна терапія дешевша порівняно з рекомендованими міжнародними настановами режимами неоад'ювантної хіміотерапії від близько 30 тис. грн до близько 70 тис. грн. **Висновки.** При практично однакових безпосередніх результатах неоад'ювантної хіміо- та ендокринної терапії раннього люмінального В HER2/neu-негативного раку молочної залози з урахуванням фармакоекономічного аналізу методом «мінімізації витрат» ендокринна терапія є варіантом вибору, який дозволяє суттєво зекономити кошти на лікування, що є надзвичайно важливим у період фінансово-економічної скрути. Втім не можна орієнтуватися виключно на результати фармакоекономічних розрахунків, оскільки на сьогодні віддалені результати терапії поки що залишаються не до кінця вивченими. Тож при виборі тактики неоад'ювантного лікування мультидисциплінарною командою має враховуватися багатфакторний аналіз кожної окремої пацієнтки.

Ключові слова: рак молочної залози; імуногістохімічний фенотип пухлини; неоад'ювантна хіміотерапія; неоад'ювантна ендокринна терапія; вартість лікування; ускладнення лікування раку; втрата працездатності внаслідок хвороби.

Correspondence:

Viktor Zavizion
31 Blyzhnia str., Dnipro, 49102
Dnipro State Medical University
E-mail: kafedraradonco@gmail.com

Адреса для листування:

Завізіон Віктор Федорович
49102, Дніпро, вул. Близня, 31
Дніпровський державний медичний університет
E-mail: kafedraradonco@gmail.com

І.А. Крячок¹, Х.П. Райник^{1, 2}, Н.В. Шокун¹, А.С. Буртна¹

Проведення мобілізаційних курсів та аферезу CD34⁺. Досвід Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

¹Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

Одержано 4.12.2024

Прийнято до друку 14.12.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33827

Мета. Провести аналіз видів мобілізаційних курсів, протоколів процедури аферезу CD34⁺ та факторів, які впливають на ефективність мобілізації і подальшої колекції стовбурових клітин периферичної крові (СКПК), та розробити підходи до удосконалення цих етапів вискодозової хіміотерапії (ВДХТ) + аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (АТГСК). **Матеріали та методи.** У дослідження включено дані 65 хворих, яким проводилися мобілізаційні курси з 1.01.2023 до 1.12.2023 р. у відділенні трансплантації кісткового мозку Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (ДНП «НІР»). **Результати.** У дослідженні вивчено підходи до мобілізації СКПК та удосконалені практики їх збору для трансплантації у пацієнтів з гематологічними захворюваннями. Проведено аналіз видів мобілізаційних курсів, процесу аферезу, а також застосування стимулювальних препаратів. Показано, що ефективна мобілізація стовбурових клітин (СК) може бути досягнута завдяки оптимізації методів та розробці індивідуальних підходів до кожного хворого. **Висновки.** Перспективою є необхідність впровадження нових методів мобілізації та аферезу для підвищення продуктивності процедур і результатів лікування.

Ключові слова: мобілізація; стовбурові клітини периферичної крові; трансплантація кісткового мозку; гематологічні захворювання; гранулоцитарний колонієутворювальний фактор; колекція; плериксафор; CD34⁺-клітини.

ВСТУП

Мобілізація СКПК визначається як ключовий етап у процесі підготовки до трансплантації СК при низці онкологічних та гематологічних захворювань [1]. Цей важливий процес полягає у вивільненні CD34⁺-клітин, а його ініціація може відбуватися за допомогою спеціальних препаратів, таких як гранулоцитарний колонієутворювальний фактор (Г-КСФ), мобілізуюча хіміотерапія або їх комбінація. Головною метою цього процесу є досягнення збільшення кількості СКПК для подальшого збору та використання для забезпечення проведення вискодозової хіміотерапії та трансплантації СКПК (ВДХТ та трансплантації СКПК).

Для забезпечення ефективної колекції важливе підвищення циркулювальної концентрації СКПК, яке може бути досягнуте різними методами мобілізації. Введення гемопоетичних цитокінів, зокрема Г-КСФ, сприяє тимчасовому збільшенню (мобілізації) кількості СК в периферичному кровотоці та дозволяє зібрати достатню їх кількість для трансплантації.

Навіть при використанні різноманітних мобілізаційних режимів у деяких випадках є труднощі в досягненні необхідної кількості CD34⁺-клітин для ініціації аферезу. Ці категорії хворих визначаються як «незадовільні мобілізатори». У таких випадках застосовується препарат плериксафор — антагоніст рецептора CXCR4. CXCR4 — це рецептор хемокіну, який зв'язується з його природним лігандом SDF-1 (CXCL12) [2]. Взаємодія між CXCR4 і SDF-1 відіграє ключову роль у затриманні СК у кістковому мозку. Коли плериксафор блокує CXCR4, це перешкоджає зв'язуванню SDF-1 з його рецептором, що знижує адгезію гемопоетичних СК до стромальних клітин у кістковому мозку. Це зумовлює вивільнення клітин у периферичну кров. Плериксафор застосовують поєднано з Г-КСФ, що дає змогу ще більше підвищити рівень СК у периферичній крові. Г-КСФ стимулює проліферацію та мобілізацію СК, а плериксафор посилює цей процес завдяки блокуванню CXCR4.

Для визначення обсягу та ефективності збору СКПК використовуються визначення показника CD34⁺ СК. Після досягнення цільового рівня CD34⁺ у зібраному продукті колекція завершується. Стандартні цільові рівні можуть варіювати залежно від основного захворювання та виду трансплантації, але складають не менше ніж

2 • 10⁶ CD34⁺-клітин/кг маси тіла хворого, оптимальний рівень становить >5 • 10⁶ CD34⁺-клітин/кг маси тіла [3].

Незважаючи на наявність численних мобілізаційних протоколів, не всі пацієнти відповідають однаково на спроби мобілізації, що потребує індивідуального підходу та ретельного моніторингу для оптимізації збору СК. Удосконалення стратегій мобілізації та аферезу є критично важливими для підвищення ефективності трансплантації, тому важливо розробляти і впроваджувати нові методи, які дозволяють підвищити продуктивність цих процедур.

У статті розглядається досвід ДНП «НІР» щодо підходів до колекції СКПК, включно з етапами проведення мобілізаційних курсів, процесу аферезу. Результати проведених досліджень та аналіз власного досвіду спрямований на удосконалення практики мобілізації та підвищення результатів лікування хворих, які потребують проведення ВДХТ та АТГСК.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз видів мобілізаційних курсів, протоколів процедури аферезу CD34⁺ та факторів, які впливають на ефективність мобілізації і подальшої колекції СКПК, та розробити підходи до удосконалення цих етапів ВДХТ + АТГСК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У це дослідження включено дані 65 хворих, яким проводилися мобілізаційні курси з 1.01.2023 до 1.12.2023 р. у відділенні трансплантації кісткового мозку (ТКМ) ДНП «НІР». Загальна кількість мобілізаційних курсів становила 65, неефективних — 8 (виключені з дослідження, оскільки ці пацієнти не досягнули мінімальної кількості CD34⁺-клітин у периферичній крові для можливості застосування плериксафору).

У переважній більшості випадків режим мобілізації складався з призначення Г-КСФ (філграстиму) у комбінації з ендоксаном. Стандартна доза філграстиму при мобілізації СКПК становила 10 мкг/кг маси тіла/добу, але могла варіювати від 5 до 16 мкг/кг маси тіла. У всіх випадках препарат вводився підшкірно. Доза ендоксану становила 2 г/м². У деяких випадках в якості мобілізаційної ХТ застосовували цитарабін, етопозид, курси ПХТ. Доцільність проведення аферезу визначалася кількістю CD34⁺-клітин у периферичній крові. Оптимальна кількість лейкоцитів та CD34⁺-клітин зазвичай стано-

вила $4 \cdot 10^9/\text{л}$ та 20 кл/мкл відповідно, після чого розпочиналася підготовка до аферезу. Хворим, які не досягли оптимального рівня CD34^+ , для стимуляції СКПК додатково застосовували плериксафор (за умови кількості лейкоцитів $>4 \cdot 10^9/\text{л}$ та CD34^+ 10 кл/мкл у периферичній крові (10 осіб). Плериксафор вводився ввечері напередодні колекції в дозі $0,24 \text{ мг/кг}$ маси тіла пацієнта.

Венозний доступ для проведення процедури забезпечувався периферичними катетерами (ПК) або центральними венозними катетерами (ЦВК). Перевага надавалася використанню ПК з огляду на більш високу ефективність забезпечення кровотоку, що безпосередньо впливає на якість збору СКПК. У випадках, коли це не було можливим, хворим встановлювали двоходовий ЦВК для забезпечення здатності витримувати значні зміни об'єму циркулювальної крові.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведення аутологічних ТКМ у ДНП «НІР» для дорослих пацієнтів розпочато у 2016 р. з підвищенням кількості щороку, а саме у 2016 р. — 4 ТКМ, 2017 р. — 7 ТКМ, 2018 р. — 11 ТКМ, 2019 р. — 28 ТКМ, 2020 р. — 22 ТКМ, 2021 р. — 30 ТКМ, 2022 р. — 31 ТКМ, 2023 р. — 60 ТКМ. Кількість аутологічних ТКМ за роками представлено на рис. 1.

У групу дослідження залучено 65 пацієнтів, яким заплановано проведення ВДХТ + АТГСК за період (5.12.2022 — 11.12.2023), з них хворих на множинну мієлому — 29 випадків (44,6%), лімфому Ходжкіна — 19 випадків (29,2%), периферичну Т-клітинну лімфому — 4 випадки (6,15%), лімфому мантийної зони — 4 випадки (6,15%), фолікулярну лімфому — 4 випадки (6,15%), первинну лімфому центральної нервової системи (ЦНС) — 4 випадки (6,15%), плазмоклітинний лейкоз — 1 випадок (1,5%). Розподіл кількості аферезів при різних нозологіях представлено на рис. 2.

Загальна кількість аферезів становила 89 процедур, від 1 до 3 аферезів, у середньому 2 процедури на 1 хворого. Вік пацієнтів групи спостереження варіював від 20 до 69 років. Медіана віку пацієнтів становила 44,5 року.

38 пацієнтів (58%) попередньо отримали лише 1 лінію терапії, з них 25 — хворі із множинною мієломою (65,7%), 11 осіб (16,9%) — 2 лінії терапії, 12 пацієнтів (18,46%) попередньо отримали 3 лінії терапії, 2 хворі (3%) — 4 лінії терапії, 2 особи (3%) — 5 ліній терапії. Медіана кількості ліній терапії становила 1,57. Променеву терапію до початку мобілізаційних курсів отримало 10 пацієнтів (15,4%). Отже, більшість хворих (58%) отримали не більше ніж 1 лінію терапії, а 42% були передліковані (≥ 2 ліній терапії).

Більшість пацієнтів у якості мобілізаційного курсу отримали циклофосфамід у комбінації з Г-КСФ — 32 випадки (49%), Г-КСФ у монорежимі застосовували у 13 випадках (20%), цитарабін — 11 випадках (16,9%), ІГЕВ — 2 випадках (3%), етопозид — 1 випадку (1,5%), GDP — 1 випадку (1,5%), Ага-С — 1 випадку (1,5%), R-DHAP — 1 випадку (1,5%), R-MPV — 1 випадку (1,5%), MATRix — 1 випадку (1,5%) та R-ICE — 1 випадку (1,5%). Розподіл випадків за обраною схемою мобілізаційного курсу представлено на рис. 3.

З найпоширеніших побічних ефектів, які траплялися при проведенні мобілізації за допомогою хіміпрепаратів, зафіксовано втрату апетиту (29%), слабкість (22%), нудоту (22%), діарею (13%), тромбоцитопенію (8,9%), дискомфорт або біль у шлунку (5,9%), Більш рідко виявлено геморагічний цистит (1,49%) і зміну кольору шкіри (1,49%) (рис. 4).

При мобілізації за допомогою Г-КСФ найбільш частим ускладненням відмічено біль у кістках, зумовлений збільшенням утворенням та вивільненням СК у кров. Біль найчастіше виникав у тазовій та грудній ділянках скелета.

У результаті проведення мобілізаційних курсів кількість CD34^+ у периферичній крові становила від 20 до 139 кл/мкл .

Аналізуючи найвищий результат мобілізації, можна відмітити 17 пацієнтів, які мали викид $>80 \text{ кл/мкл}$, множинну мієлому — 7 випадків (41,2%), лімфому Ходжкіна — 5 випадків (29,4%), лімфому з мантийної зони — 3 випадки (17,%), периферичну Т-клітинну лімфому — 1 випадок (5,9%), лімфому ЦНС — 1 випадок (5,9%) (рис. 5).

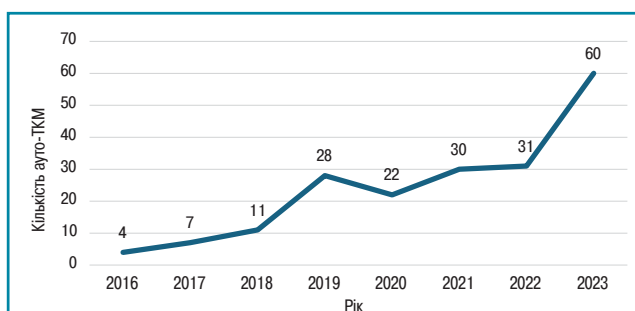


Рис. 1. Кількість ауто-ТКМ за роками

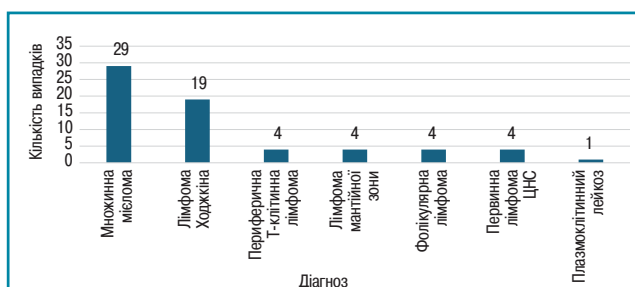


Рис. 2. Розподіл кількості аферезів при різних нозологіях

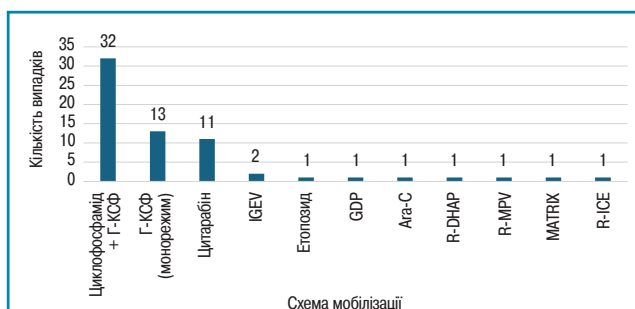


Рис. 3. Розподіл випадків за обраною схемою мобілізаційного курсу

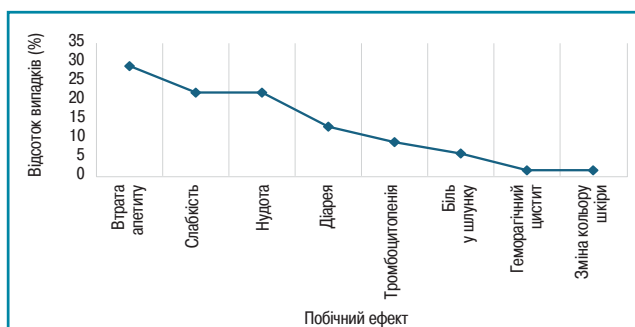
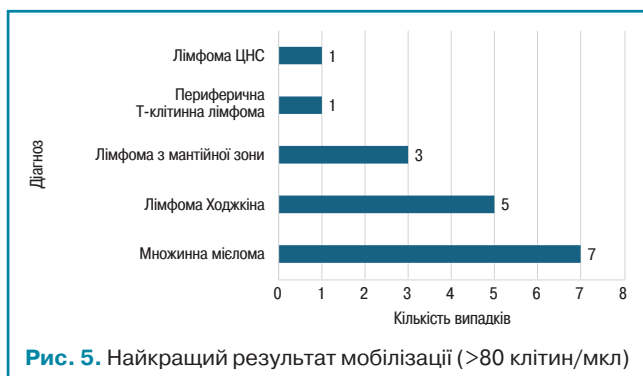


Рис. 4. Найпоширеніші побічні ефекти при проведенні мобілізації хіміпрепаратами

Для 43 пацієнтів (66%) процедуру проведено лише 1 раз. Діапазон кількості лейкоцитів у периферичній крові становив $4,96 \cdot 10^9/\text{л}$ — $103 \cdot 10^9/\text{л}$, CD34^+ у периферичній крові становив 21 — 460 кл/мкл , діапазон CD34^+ у зібраному продукті становив $1,56 \cdot 10^6$ — $23,47 \cdot 10^6 \text{ кл/кг}$ маси тіла.

22 хворим проведено повторний аферез на 2-й день. Діапазон кількості лейкоцитів у периферичній крові цих пацієнтів — $9,44 \cdot 10^9/\text{л}$ — $115 \cdot 10^9/\text{л}$, діапазон CD34^+ у периферичній крові — 21 — 230 кл/мкл , діапазон CD34^+ у зібраному продукті — $1,38 \cdot 10^6 \text{ кл/кг}$ маси тіла — $<8,48 \cdot 10^6 \text{ кл/кг}$ маси тіла.

46 аферезів проведено на сепараторі Spectra Optia, решта — на Amicus. Встановлено, що достовірної різниці CD34^+ у зібраних продуктах на тому чи іншому апараті немає.



Побічні реакції під час аферезу оцінювали за шкалою від легкого до тяжкого ступеня (таблиця).

При аналізі ускладнень аферезу найбільш частим була гіпокальціємія, викликана застосуванням антикоагулянту. 46% усіх пацієнтів скаржилися на незначне поколювання на обличчі та кінцівках під час аферезу, який купували пероральним та/або внутрішньовенним введенням кальцію. Рідше виявляли такі ускладнення, як артеріальна гіпотензія (1%) та нудота (2%).

Проводився кореляційний аналіз впливу на кількість CD34⁺-клітин у зібраному продукті таких факторів, як вік, стать, нозологія, кількість ліній попередньої терапії, CD34⁺-клітин у периферичній крові, за результатами якого встановлено наступне: вік, стать, схеми мобілізації не зумовили значущого кореляційного зв'язку з ефективністю мобілізації CD34⁺-клітин, що свідчить про їх незначний вплив на цей процес, однак при подальшому аналізі впливу ≥4 ліній лікування на кількість зібраних клітин виявлено важливу тенденцію: у пацієнтів із ≥4 лініями терапії середня кількість CD34⁺-клітин становила $3,53 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла, у хворих із <4 лініями лікування цей показник був значно вищим — $6,54 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла.

У дослідженні встановлено, що кількість попередніх ліній терапії впливає на ефективність мобілізації CD34⁺-клітин. Зокрема, пацієнти, які отримали <4 ліній лікування, мають значно ліпші результати колекції СКПК.

Також варто зазначити важливість застосування плериксафору у осіб із низькою здатністю до мобілізації СКПК, так званих нездовільних мобілізаторів.

Введення плериксафору в комбінації з Г-КСФ є стандартним підходом для збільшення мобілізації у пацієнтів, у яких застосування лише Г-КСФ виявилось неефективним. Такий комбінований підхід дозволяє не лише забезпечити необхідну кількість клітин для трансплантації, але й зменшити кількість аферезних процедур, знижуючи загальний дискомфорт для пацієнта.

ОБГОВОРЕННЯ

Мобілізація СКПК є важливим етапом процесу ВДХТ + АТГСК і запорукою успіху подальшої трансплантації. Цей етап включає декілька складових, а саме вибір мобілізаційного режиму на основі аналізу попереднього лікування з урахуванням нозології, а також інших складових, таких як кількість лейкоцитів, CD34⁺-клітин у периферичній крові, венозний доступ, вибір клітинного сепаратора та ін. Мінімальною кількістю СКПК, необхідною для трансплантації, є $2 \cdot 10^6$ CD34⁺, оптимальною є $5 \cdot 10^6$ [3].

Базовим препаратом для стимуляції СКПК є Г-КСФ, однак у певних випадках він не зумовлює викид достатньої кількості клітин. У дослідженні, проведеному компанією Key Biologics Holdings [4], виявлено, що додавання плериксафору до Г-КСФ значно підвищує рівень мобілізованих CD34⁺ СК. Зокрема, кількість мобілізованих CD34⁺-клітин збільшувалася до 4,8 раза по-

рівняно з 1,7 раза лише при використанні Г-КСФ, що зменшувало кількість необхідних сеансів аферезу та полегшувало процес збору клітин для пацієнтів.

У нашому дослідженні підтверджується ефективність застосування плериксафору в комбінації з Г-КСФ для мобілізації CD34⁺-клітин. В усіх 10 хворих, яким вводилася така комбінація, зібрано достатню кількість клітин за 1 аферез, що збігається з результатами дослідження Key Biologics Holdings.

У дослідженні у відділенні педіатрії Сичуанського університету (Sichuan University), Китай [5], зафіксовано, що комбінація Г-КСФ + плериксафор значно підвищила проліферацію CD34⁺ порівняно з монотерапією Г-КСФ. За допомогою метааналізу 193 осіб у групі Г-КСФ + плериксафор та 214 пацієнтів у групі Г-КСФ виявлено суттєве збільшення кількості клітин CD34⁺ у групі плериксафору (медіана 28,11; 95% довірчий інтервал (ДІ) 14,07–42,14; $p=0,004$). Аналіз за підгрупами свідчить про збільшення викиду клітин у хворих на множинну мієлому, неходжкінську лімфому. Можна зробити висновок, що плериксафор у комбінації з Г-КСФ ефективно збільшує мобілізацію СК у різних групах пацієнтів.

Одним з перспективних напрямків підвищення ефективності мобілізації є поєднання Г-КСФ та хіміотерапії. У даних дослідження, проведеного у відділенні гематологічних злоякісних новоутворень та клітинної терапії Інституту раку Дьюка (Duke Cancer Institute) у Північній Кароліні, США, встановлено, що комбінація циклофосфаміду (Су) з Г-КСФ суттєво підвищує ефективність колекції СК порівняно із застосуванням лише Г-КСФ [6]. Кількість зібраних CD34⁺-клітин Су + Г-КСФ значно збільшує кількість збору клітин, забезпечуючи середню кількість $12 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла порівняно з $5,8 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла у пацієнтів із застосуванням Г-КСФ ($p<0,01$). Пацієнти, які отримували Су + Г-КСФ, проходили процедуру аферезу в середньому за 1,6 доби, що швидше, ніж 2,2 доби у хворих, які отримували тільки Г-КСФ ($p=0,001$).

За результатами нашого дослідження, середнє значення для осіб, що отримували Г-КСФ у монотерапії, становило $4,48 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла, тоді як для пацієнтів, які отримували Г-КСФ у комбінації з циклофосфамідом, середнє значення було вищим — $6,47 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла. Це свідчить про вищу ефективність мобілізаційного курсу з циклофосфамідом у забезпеченні більшої кількості CD34⁺-клітин. Отже, режим циклофосфамід + Г-КСФ є ефективним і зменшує кількість днів колекцій. Застосування циклофосфаміду + Г-КСФ може бути переважним для пацієнтів, які потребують максимального збору клітин якнайшвидше, але Г-КСФ може бути кращим вибором для хворих, у яких пріоритетом є мінімізація токсичності.

Завдяки ретроспективному аналізу ефективності мобілізації СК за допомогою цитарабіну встановлено, що доза препарату впливає на ефективність процедури [7]. Серед пацієнтів, які отримували цитарабін у дозі 800 мг/м², успішного збору $\geq 2 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла досягнуто у 57%, тоді як для доз 1600 та 2400 мг/м² ці показники становили 86 і 77% відповідно. Плериксафор застосовували як додатковий засіб. Хоча загальна медіана кількості зібраних CD34⁺-клітин була подібною між групами ($5,4 \cdot 10^6$ для дозування 800 мг/м², $4,9 \cdot 10^6$ для дозування 1600 мг/м² і $7,5 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла для дозування 2400 мг/м²), застосування вищих доз цитарабіну асоціювалося з вищим відсотком пацієнтів із прогресуванням захворювання на момент мобілізації (32% для 2400 мг/м² vs 0% для 1600 мг/м² та 800 мг/м², $p=0,001$). Результати підкреслюють важливість персоналізованого підходу до мобілізації, враховуючи дозу цитарабіну та статус захворювання пацієнта.

У нашому дослідженні 11 хворим проведено мобілізацію цитозаром. До початку мобілізації ця когорта пацієнтів отримала

Таблиця. Ступені тяжкості гіпокальціємії

Ступінь	Рівень кальцію, ммоль/л		Клінічні прояви
	іонізованого	загального	
Легкий	1,0–1,15	2,0–2,1	Відсутність симптомів або незначні парестезії (поколювання в пальцях, губах)
Помірний	0,9–1,0	1,9–2,0	Помітніші парестезії, м'язові спазми (особливо в руках і ногах), симптоми Труссо
Тяжкий	<0,9	<1,9	Судоми, ларингоспазм, бронхоспазм, порушення серцевого ритму, загроза життю

1 (54%), 2 (18%), 3 лінії терапії (27%). В усіх 11 пацієнтів зібрано >4,62 млн (медіана = 5,95 млн), 81% пацієнтів зібрали продукт за 1 сес аферезу. Враховуючи ці дані, можна підтвердити високу ефективність мобілізаційного курсу цитозаром.

Перспективним напрямком є застосування мотиксафортиду в комбінації з Г-КСФ для мобілізації гемопоетичних СК. Завдяки вищим показникам мобілізації CD34⁺-клітин, мотиксафортид відкриває нові можливості для поліпшення результатів аутологічної ТКМ у пацієнтів із множинною мієломою. Це робить його застосування перспективним для подальшого розвитку в клінічній практиці. Мотиксафортид і плериксафор належать до групи антагоністів рецепторів хемокінів CXCR4. Мотиксафортид чинить дію довше порівняно з плериксафором, має вищу селективність до CXCR4, що може сприяти більш ефективній мобілізації клітин за більш низьких доз або меншої кількості процедур. У результатах дослідження 3-ї фази GENESIS (NCT03246529), що проводилося у Вашингтонському університеті (University of Washington), США [8], зафіксовано високу ефективність мотиксафортиду в комбінації з Г-КСФ для мобілізації гемопоетичних СК у осіб із множинною мієломою, що готуються до аутологічної ТКМ. Дослідження досягло всіх первинних і вторинних кінцевих точок, підтверджуючи ефективність комбінації. У групі лікування (n=122) значно більше пацієнтів, які отримували мотиксафортид з Г-КСФ, змогли досягти необхідного рівня мобілізації СК. Первинною кінцевою точкою встановлено частку пацієнтів, які досягли мобілізації щонайменше $6,0 \cdot 10^6$ CD34⁺-клітин/кг маси тіла за 2 сес аферезу. У групі мотиксафортиду цю мету досягнуто у 70% усіх пацієнтів порівняно з 14,3% у групі плацебо, що відповідає співвідношенню шансів 12,9 і різниці 54,6% (95% ДІ 39,7–69,5%; $p < 0,0001$). Додатково після 1 сес аферезу 67,5% усіх хворих з групи мотиксафортиду досягли цієї мети, тоді як у групі плацебо таких осіб було лише 4,8% (різниця 61,7%; 95% ДІ 49,5–73,8%; $p < 0,0001$) з підвищенням у 14,1 раза. Медіана кількості зібраних CD34⁺-клітин у 1-й день аферезу в групі мотиксафортиду становила 8,5 млн клітин, що перевищує аналогічний показник у групі плацебо (1,5 млн клітин) у 5,6 раза. Комбінація мотиксафортиду дозволила 88,3% пацієнтів досягти готовності до трансплантації після 1 сес аферезу, тоді як у групі плацебо таких пацієнтів було лише 10,8%, що еквівалентно підвищенню у 8,2 раза. Ці результати значно знижують навантаження на хворих і ресурси лікарень, роблячи мотиксафортид перспективним варіантом для мобілізації СК у всіх пацієнтів із множинною мієломою, які готуються до аутологічної трансплантації. Наразі мотиксафортид в Україні не зареєстрований, однак його застосування є дуже перспективним у майбутньому.

Аналіз впливу віку, статі та схеми мобілізації свідчить, що ці фактори не чинять значущого впливу на ефективність мобілізації CD34⁺-клітин. Однак кількість попередніх ліній терапії суттєво впливає на цей процес: у пацієнтів із ≥ 4 лініями лікування середня кількість CD34⁺-клітин становила $3,53 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла, тоді як у хворих із < 4 лініями — $6,54 \cdot 10^6$ клітин/кг маси тіла. Це призводить до зниження ефективності мобілізації зі збільшенням кількості ліній терапії.

Ці результати мають важливе практичне значення для вибору стратегії лікування. Вони свідчать про необхідність оптимізації кількості ліній терапії перед мобілізацією, щоб забезпечити достатню кількість СК для трансплантації. Зокрема, при плануванні лікування пацієнтів слід враховувати, що значна передлікованість може негативно впливати на мобілізацію CD34⁺-клітин, що ускладнює колекцію.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного дослідження отримані дані про важливість застосування плериксафору з наступних причин. По-перше, отримані дані про кількість СК навіть у «незадовільних мобілізаторів», що знижує ризик не проведення трансплантації. По-друге, він зменшує кількість аферезних процедур, що економить час і ресурси медичного закладу, а також знижує рівень стресу для пацієнта. По-третє, ефективна мобілізація зменшує

потребу в додаткових препаратах та тривалості лікування, що загалом робить процес більш економічно вигідним і комфортним для всіх сторін.

Так, у результатах проведеного дослідження встановлено, що проблема вивчення питання щодо збільшення мобілізації важлива, розв'язується завдяки індивідуальному підходу для кожного пацієнта. Подальшим напрямком є розвиток нових підходів мобілізації із застосуванням плериксафору, мотиксафортиду та інших схем, які включають ХТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kriegsmann, K., & Wuchter, P. (2019). Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells in Adults: Focus on Timing and Benchmarking. *Methods in Molecular Biology*, 2017, 41–58. doi: 10.1007/978-1-4939-9574-5_4.
2. To, L. B., Levesque, J. P., & Herbert, K. E. (2011). How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*, 118(17), 4530–4540. doi.org/10.1182/blood-2011-06-318220.
3. Worel, N., Bilgin, Y. M., & Wuchter, P. (2024). Mobilization and Collection of HSC. In A. Sureda, S. Corbacioglu, R. Greco, N. Kröger, E. Carreras (Eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Retrieved from www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608238/.
4. Scott, E. P. (2019). Impact of plerixafor plus G-CSF mobilization on CD34⁺ cell yield. Retrieved from irp-cdn.multiscreensite.com/0e492e-4366479af8894d768171ebad/files/uploaded/_%5EGCSF%20vs%20plerixafor-3_Nov082019.pdf.
5. Li, Y., Qiu, X., Lei, Y., & Zhou, R. (2024). G-CSF + plerixafor versus G-CSF alone mobilized hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 56(1), 2329140. doi: 10.1080/07853890.2024.2329140.
6. Tuchman, S. A., Bacon, W. A., Huang, L. W., Long, G., Rizzieri, D., Horwitz, M., ... Gasparetto, C. J. (2015). Cyclophosphamide-Based Hematopoietic Stem Cell Mobilization Before Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clinical Apheresis*, 30(3), 176–182. doi: 10.1002/jca.21360.
7. Drodz-Sokolowska, J., Waszczuk-Gajda, A., Topczewska, M., Maciejewska, M., Dutka, M., Zaucha, J. M., ... Basak, G. W. (2024). Stem Cell Mobilization Performed with Different Doses of Cytarabine in Plasma Cell Myeloma Patients Relapsing after Previous Autologous Hematopoietic Cell Transplantation—A Multicenter Report by the Polish Myeloma Study Group. *Cancers (Basel)*, 16(14), 2588. doi.org/10.3390/cancers16142588.
8. BioLineRx Ltd (2021). BioLineRx Announces Positive Top-Line Results from GENESIS Phase 3 Trial of Motixafortide in Stem-Cell Mobilization for Autologous Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma Patients. Retrieved from ir.biolinerx.com/node/12551/pdf.

Conducting mobilization courses and apheresis of CD34⁺. Experience of the Nonprofit Organization National Cancer Institute

I.A. Kryachok¹, K.P. Rainyk^{1, 2}, N.V. Shokun¹, A.S. Burtina¹

¹Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Objective. To analyze the types of mobilization courses, protocols for CD34⁺ apheresis procedures, and factors influencing the efficiency of mobilization and subsequent collection of peripheral blood stem cells (PBSC) and to develop approaches for improving these stages of high-dose chemotherapy (HDCT) + hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Materials and methods.** The study included data from 65 patients who underwent mobilization courses between January 1, 2023, and December 1, 2023, at the Bone Marrow Transplantation Department of the Nonprofit Organization National Cancer Institute. **Results.** The study examined approaches to mobilizing peripheral blood stem cells and improving collection practices for transplantation in patients with hematologic disorders. An analysis of mobilization course types, the apheresis process, and the use of stimulating agents was conducted. The results demonstrated that effective stem cell mobilization can be achieved by optimizing methods and developing individualized approaches for each patient. **Conclusions.** The outlook involves the need to implement new mobilization and apheresis methods to increase procedural productivity and improve treatment outcomes.

Key words: mobilization; peripheral blood stem cells; bone marrow transplantation; hematologic disorders; granulocyte colony-stimulating factor; collection; plerixafor; CD34⁺ cells.

Адреса для листування:

Крычак Ірина Анатоліївна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: Iryna.kryachok@gmail.com

Correspondence:

Iryna Kryachok

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: Iryna.kryachok@gmail.com

KEYNOTE-006: результати 10-річного спостереження застосування пембролізумабу порівняно з іпілімумабом при поширеній меланомі

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33755

Вступ. У дослідженні KEYNOTE-006 (NCT01866319) наводяться дані 10-річного спостереження порівняння пембролізумабу з іпілімумабом при неоперабельній поширеній меланомі. **Матеріали та методи дослідження.** Пацієнтів з неоперабельною меланою III або IV стадії рандомізовано (1:1:1) у групу прийому пембролізумабу в дозі 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно (в/в) кожні 2–3 тиж протягом менше ніж 2 років або у групу отримання іпілімумабу в дозі 3 мг/кг маси тіла в/в кожні 3 тиж протягом 4 циклів. Після завершення KEYNOTE-006 хворі могли залучитися в дослідження KEYNOTE-587 (NCT03486873) для довгострокового спостереження. Пацієнти, що відповідали критеріям, могли отримати 2-й курс пембролізумабу. Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна виживаність (ЗВ), при цьому модифікована виживаність без прогресування (ВБП), модифікована ВБП на 2-му курсі пембролізумабу та меланомоспецифічна виживаність були додатковими точками дослідження. **Результати.** 3 834 пацієнтів, рандомізованих у дослідження KEYNOTE-006 (пембролізумаб отримували 556 учасників; іпілімумаб — 278 учасників), 333 хворі (39,9%) відповідали вимогам для залучення в дослідження KEYNOTE-587, проте в дослідження KEYNOTE-587 перейшли 211 з 333 (25,3%) пацієнтів (159 хворих отримували пембролізумаб, а 52 — іпілімумаб). Для пацієнтів, які перейшли в дослідження KEYNOTE-587 (n=211), медіана часу від рандомізації в дослідження KEYNOTE-006 до завершення збору даних для дослідження KEYNOTE-587 (1 травня 2024 р.) становила 123,7 міс (діапазон від 122,0 до 127,3 міс). Медіана ЗВ у групі отримання пембролізумабу становила 32,7 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 24,5–41,6 міс) та у групі іпілімумабу — 15,9 міс (95% ДІ 13,3–22,0 міс) (коефіцієнт ризику (КР) 0,71 (95% ДІ 0,60–0,85)). Рівень 10-річної ЗВ становив 34,0 і 23,6% в обох групах відповідно. Серед пацієнтів, які завершили лікування пембролізумабом протягом періоду більше ніж 94 тиж, медіани ЗВ з 94-го тиж не досягнуто (НД) (НД; 95% ДІ НД–НД), при цьому рівень 8-річної ЗВ становив 80,8%. Медіана модифікованої ВБП становила 9,4 міс (95% ДІ 6,7–11,6 міс) у групі пембролізумабу та 3,8 міс (2,9–4,3 міс) у групі іпілімумабу (КР 0,64 (95% ДІ 0,54–0,75)). Серед пацієнтів, які отримували 2-й курс пембролізумабу, медіана модифікованої ВБП з моменту початку 2-го курсу лікування становила 51,8 міс (95% ДІ 11,0 міс — НД), а рівень 6-річної модифікованої ВБП становив 49,2%. Медіана ВБП становила 51,9 міс (95% ДІ 30,0–114,7 міс) у групі пембролізумабу та 17,2 міс (95% ДІ 13,9–25,9 міс) у групі іпілімумабу (КР 0,66 (95% ДІ 0,55–0,81)). **Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що пембролізумаб забезпечує довгострокові переваги виживаності при поширеній меланомі, що підтверджує його роль як стандарту лікування.

Ключові слова: меланома; пембролізумаб; білок програмованої клітинної смерті 1; імунотерапія; III фаза.

ВСТУП

Іпілімумаб, інгібітор цитотоксичного білка 4, асоційованого з Т-лімфоцитами (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — CTLA-4), став першим інгібітором імунних контрольних точок, схваленим для лікування поширеної меланоми, який був стандартом терапії цього захворювання до появи інгібіторів білка програмованої клітинної смерті 1 (Programmed cell death 1 — PD-1) [1]. У 2014 р. Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA), США, уперше схвалено застосування пембролізумабу для лікування неоперабельної або метастатичної меланоми у пацієнтів, в яких спостерігали прогресування захворювання при використанні іпілімумабу [2]. З того часу пембролізумаб став стандартом лікування поширеної меланоми у 1-й та наступних лініях терапії, а також використовується в неоад'ювантному та ад'ювантному лікуванні резектабельної меланоми III стадії та ад'ювантному лікуванні резектабельної меланоми ІВ або ІІС стадії підвищеного ризику [3, 4]. Дослідження III фази KEYNOTE-006 розроблене для порівняння ефективності та безпеки пембролізумабу з іпілімумабом у осіб із поширеною меланою, які раніше не отримували іпілімумаб [5]. У результатах первинного аналізу встановлено, що пембролізумаб суттєво підвищив ЗВ і ВБП порівняно з іпілімумабом у пацієнтів із поширеною меланою, які раніше не приймали іпілімумаб, зокрема у тих, хто раніше проходив лікування інгібіторами BRAF (білка, залученого до передачі сигналів усередині клітин) або MEK (білка в сигнальному шляху RAS-RAF-MEK-ERK), а також у хворих із метастазами в головний мозок [5]. Цей висновок підтверджено в наступних аналізах дослідження KEYNOTE-006, в яких до-

ведено, що пембролізумаб продовжує забезпечувати вищі показники виживаності протягом 5 років спостереження порівняно з іпілімумабом [6, 7].

У цьому дослідженні наведено аналіз ефективності пембролізумабу та іпілімумабу після 10 років спостереження пацієнтів з поширеною меланою, які раніше не отримували іпілімумаб, зокрема додано дані досліджень KEYNOTE-006 і KEYNOTE-587, включно з пацієнтами, які пройшли 2-й курс терапії пембролізумабом.

МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження ІІІ фази KEYNOTE-006 (NCT01866319) проведене у 87 центрах у 16 країнах і спрямоване на оцінку ефективності та безпеки пембролізумабу порівняно з іпілімумабом у пацієнтів із неоперабельною або поширеною меланою. Детальні методи дослідження KEYNOTE-006 опубліковані раніше [5–7]. Після завершення дослідження KEYNOTE-006 (3 червня 2019 р.) хворі, які відповідали критеріям, могли перейти до відкритого розширеного дослідження фази ІІІ KEYNOTE-587 (NCT03486873), яке розроблено для продовження збору довготривалих даних про ефективність лікування у осіб із солідними пухлинами, які раніше отримували пембролізумаб у межах клінічного дослідження.

Протоколи дослідження та поправки до них схвалені відповідними інституційними наглядовими радами та комітетами з етики в кожній установі. Дослідження проводилося відповідно до протоколу, керівництва із належної клінічної практики (Good Clinical Practice — GCP) та Гельсінської декларації. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Пацієнти

Особи, які відповідали критеріям залучення в дослідження KEYNOTE-006, були віком від 18 років, мали неоперабельну меланому III або IV стадії з функціональним статусом 0 чи 1 за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), а також щонайменше 1 вимірюване ураження відповідно до критеріїв RECIST 1.1 (Критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1.1) і відомий статус мутації *BRAF*. Пацієнти могли пройти не більше 1 системної терапії за умови, що ця терапія не передбачала застосування анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1 або анти-PD-L2 препарати. Пацієнтів з увеальною або очною меланомою, а також тих, у кого діагностовано активні метастази в центральну нервову систему, виключено з дослідження. Хворі з раніше лікованими метастазами в головний мозок мали право на залучення в дослідження, якщо їх стан залишався стабільним і не виявлено нових метастазів або прогресування вже наявних метастазів у головний мозок. Будь-які пацієнти, зареєстровані в KEYNOTE-006, які отримували лікування або знаходилися на етапі спостереження, мали право перейти в дослідження KEYNOTE-587.

Досліджуване лікування

У дослідженні KEYNOTE-006 хворих випадковим чином розподілено (1:1:1) на 3 групи для отримання різних схем лікування: пембролізумабу в дозі 10 мг/кг маси тіла в/в кожні 2 тиж протягом 2 років, пембролізумабу в дозі 10 мг/кг маси тіла в/в кожні 3 тиж протягом 2 років або іпіліумабу в дозі 3 мг/кг маси тіла в/в кожні 3 тиж протягом 4 циклів. Лікування тривало до завершення призначеного курсу, прогресування хвороби, розвитку ознак неприйнятної токсичності, рішення пацієнта або лікаря про припинення участі в дослідженні чи до появи інших критеріїв припинення лікування. Пацієнти, які досягли повної відповіді (ПВ), підтвердженої двома скануваннями з інтервалом щонайменше 4 тиж, могли припинити лікування за умови, що вони отримували пембролізумаб щонайменше 6 місяців і отримали принаймні 2 дози пембролізумабу після підтвердження ПВ. Пацієнти, які досягли стабілізації хвороби (СХ) або кращих результатів під час 1-го курсу лікування пембролізумабом, могли отримати 2-й курс пембролізумабу в дозі 200 мг кожні 3 тиж протягом періоду до 1 року (близько 17 циклів) у межах дослідження KEYNOTE-006 або KEYNOTE-587, якщо у них виявлено прогресування хвороби після припинення терапії.

Оцінки та кінцеві точки

У дослідженні KEYNOTE-006 оцінку відповіді пухлини проводили за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії на 12-му тиж, потім кожні 6 тиж до 48-го тиж і далі — кожні 12 тиж. Після припинення лікування пацієнтів спостерігали кожні 12 тиж для оцінки виживаності до закінчення дослідження (3 червня 2019 р.). Пацієнти, які перейшли в дослідження KEYNOTE-587, знаходилися під наглядом для оцінки тривалості виживаності, прогресування хвороби та початку нової протипухлинної терапії. Хворі, які отримували 2-й курс пембролізумабу в межах дослідження KEYNOTE-587, проходили радіографічне обстеження відповідно до протоколу KEYNOTE-006. Особи, яких спостерігали в дослідженні KEYNOTE-587, проходили обстеження відповідно до місцевих стандартів медичної допомоги.

Основною кінцевою точкою дослідження KEYNOTE-587 була ЗВ, а ВБП та ВБП під час 2-го курсу пембролізумабу були додатковими кінцевими точками. *Post hoc* аналізи включали меланомоспецифічну виживаність серед усіх учасників, ЗВ у підгрупах пацієнтів, ЗВ та модифіковану ВБП з 94-го тиж серед хворих, які отримували пембролізумаб протягом >94 тиж. Оцінювали також ЗВ, модифіковану ВБП та меланомоспецифічну

виживаність з моменту оцінки дослідником найкращої загальної відповіді на основі ПВ, часткової відповіді (ЧВ) або СХ на пембролізумабі в дослідженні KEYNOTE-006. Оцінювали також ЗВ та модифіковану ВБП у пацієнтів, які отримували пембролізумаб або іпіліумаб як терапію першої лінії. Відповідь оцінювалася дослідником згідно з критеріями RECIST 1.1. Дані 2 схем дозування пембролізумабу були об'єднані. ЗВ, модифіковану ВБП та меланомоспецифічну виживаність оцінювали за методом Каплана — Меєра. Для аналізу ЗВ та модифікованої ВБП пацієнтів у KEYNOTE-006, які не перейшли до KEYNOTE-587, цензуровано на дату останнього відомого моменту, коли вони були живі в дослідженні KEYNOTE-006. У дослідженні KEYNOTE-587 хворих, яких спостерігали після завершення збору даних, цензуровано на момент завершення збору або на дату останнього відомого моменту, коли вони були живі.

Події ВБП зареєстровано на момент їх виникнення, при цьому пацієнти без подій були цензуровані на дату останнього спостереження в дослідженні KEYNOTE-587 (модифікований аналіз ВБП). Для оцінки меланомоспецифічної виживаності хворих, у яких не відмічалася прогресування меланоми або смерті від неї, цензуровано на момент завершення збору даних або на останню відому дату життя в KEYNOTE-587. Пацієнтів, які не перейшли в KEYNOTE-006, цензуровано на момент завершення цього дослідження (31 липня 2019 р.) або на останню відому дату їх життя [9]. КР та 95% ДІ розраховані на основі моделі регресії Кокса за методом Ефрона для обробки зв'язків із включенням лікування як коваріату.

РЕЗУЛЬТАТИ**Пацієнти**

У період з 18 вересня 2013 р. до 3 березня 2014 р. 834 осіб зареєстровано в дослідженні KEYNOTE-006, яких випадковим чином розподілили в групу отримання пембролізумабу (n=556) або іпіліумабу (n=278). Середній вік хворих становив 62,0 року (діапазон 18–89 років); серед яких 497 пацієнтів (59,6%) — чоловічої статі, у 270 (32,4%) осіб відмічався підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), у 302 (36,2%) осіб виявлено мутацію *BRAF* при меланомі, у 186 (22,3%) хворих розмір пухлини на момент початкового обстеження зафіксовано на рівні >10 см, у 80 (9,6%) пацієнтів виявлено метастази в головний мозок, а 549 (65,8%) осіб отримали досліджуване лікування як терапію першої лінії. На момент завершення дослідження KEYNOTE-006 (31 липня 2019 р.) 333 з 834 хворих (39,9%) мали право на залучення в дослідження KEYNOTE-587 (комбінована група пембролізумабу, n=228; група іпіліумабу, n=105), з яких 211 (25,3%) зареєструвалися в дослідженні (комбінована група пембролізумабу, n=159; група іпіліумабу, n=52), а 122 (14,6%) не зареєструвалися. У 211 пацієнтів, які перейшли в дослідження KEYNOTE-587, медіана тривалості спостереження (час від рандомізації в KEYNOTE-006 до 1 травня 2024 р. — дати завершення дослідження KEYNOTE-587) становила 123,7 міс (діапазон 122,0–127,3 міс). Подальшу протипухлинну терапію отримували близько половини хворих, залучених до KEYNOTE-006. 16 пацієнтів розпочали 2-й курс пембролізумабу в дослідженні KEYNOTE-006 (n=15) або KEYNOTE-587 (n=1).

ЕФЕКТИВНІСТЬ

Станом на дату завершення збору даних 533 з 834 пацієнтів (63,9%) померли, з яких у 438 (52,5%) зафіксовано летальні випадки через прогресування меланоми або причини, пов'язані з нею, а у 95 (11,4%) — через інші або невідомі причини. У групі хворих, які отримували пембролізумаб, померли 348 з 556 (62,6%), тоді як у групі, що отримувала іпіліумаб, померли 185 з 278 (66,5%). Медіана ЗВ стано-

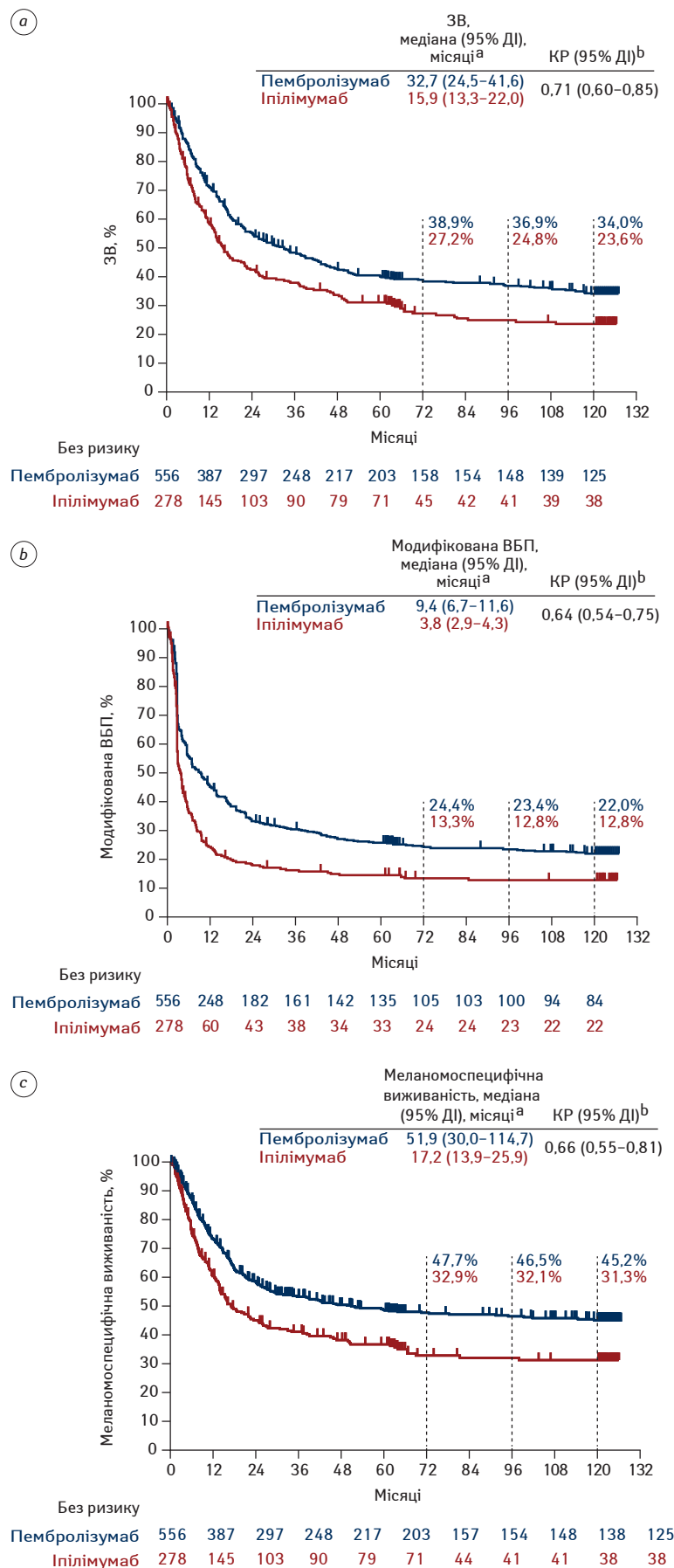


Рис. 1. Оцінка за методом Каплана — Меєра для: ^aЗВ; ^bмодифікованої ВБП та ^cмеланомоспецифічної виживаності у загальній популяції дослідження KEYNOTE-006.

а) За методом Каплана — Меєра для цензурованих даних; б) на основі регресійної моделі Кокса за методом Ефрона

вила 32,7 міс (95% ДІ 24,5–41,6 міс) у групі пембролізумабу та 15,9 міс (95% ДІ 13,3–22,0 міс) — у групі іпіліумабу (КР 0,71 (95% ДІ 0,60–0,85)) (рис. 1а). 8-річний рівень ЗВ становив 36,9% у групі пембролізумабу та 24,8% у групі іпіліумабу, а 10-річний рівень ЗВ — 34,0 та 23,6% відповідно. Загалом зареєстровано 643 події, з них 423 (76,1%) у групі пембролізумабу та 220 (79,1%) у групі іпіліумабу. Медіана модифікованої ВБП становила 9,4 міс (95% ДІ 6,7–11,6 міс) у групі пембролізумабу та 3,8 міс (95% ДІ 2,9–4,3 міс) у групі іпіліумабу (КР 0,64 (95% ДІ 0,54–0,75)) (рис. 1б). 8-річний рівень ВБП становив 23,4% у групі пембролізумабу та 12,8% у групі іпіліумабу, а 10-річний рівень ВБП — 22,0 та 12,8% відповідно. Усього сталося 438 подій, пов'язаних з меланомоспецифічною виживаністю, а саме 278 (50,0%) у групі пембролізумабу та 160 (57,6%) у групі іпіліумабу. Медіана меланомоспецифічної виживаності становила 51,9 міс (95% ДІ 30,0–114,7 міс) у групі пембролізумабу та 17,2 міс (95% ДІ 13,9–25,9 міс) у групі іпіліумабу (КР 0,66 (95% ДІ 0,55–0,81)) (рис. 1с). 8-річний рівень меланомоспецифічної виживаності становив 46,5% у групі пембролізумабу та 32,1% у групі іпіліумабу, а 10-річний рівень меланомоспецифічної виживаності — 45,2 та 31,3% відповідно.

Серед пацієнтів, які завершили 94-тижневе лікування пембролізумабом (n=103), медіана тривалості спосте-

реження становила 122,9 міс (діапазон 65,2–127,2 міс). Медіани ЗВ після 94-го тиж не досягнуто (НД; 95% ДІ НД–НД), 6-річний рівень ЗВ після 94-го тиж становив 91,8%, а 8-річний рівень — 80,8% (рис. 2а). Медіани модифікованої ВБП серед хворих, які завершили 94-тижневе лікування пембролізумабом, після 94-го тиж не досягнуто (НД; 95% ДІ НД–НД), 6-річний рівень модифікованої ВБП після 94-го тиж становив 73,2%, а 8-річний рівень модифікованої ВБП — 64,8% відповідно (рис. 2б).

У загальній популяції пацієнтів, які отримували пембролізумаб, у 83 пацієнтів (14,9%) зафіксовано ПВ на лікування, 172 (30,9%) — ЧВ та 97 (17,4%) — СХ. Медіани ЗВ з моменту найкращої відповіді не досягнуто у осіб з ПВ (95% ДІ НД–НД), у пацієнтів з ЧВ (95% ДІ 99,2 міс — НД), тоді як для хворих із СХ вона становила 23,7 міс (95% ДІ 18,7–30,9 міс) (рис. 3а). 6-річний рівень ЗВ з моменту найкращої відповіді становив 81,9% у пацієнтів з ПВ, 59,5% у осіб з ЧВ і 25,2% у хворих із СХ; 8-річний рівень ЗВ становив 78,1, 58,7 та 21,8% відповідно. Медіани модифікованої ВБП з моменту найкращої відповіді не досягнуто у пацієнтів з ПВ (95% ДІ НД–НД) та становила 24,9 міс (95% ДІ 17,7–44,4 міс) у осіб з ЧВ і 4,2 міс (95% ДІ 2,8–7,2 міс) у хворих із СХ (рис. 3б). 6-річний рівень модифікованої ВБП з моменту найкращої відповіді становив 66,4% у пацієнтів з ПВ, 39,1% у осіб з ЧВ і 7,4% у хворих

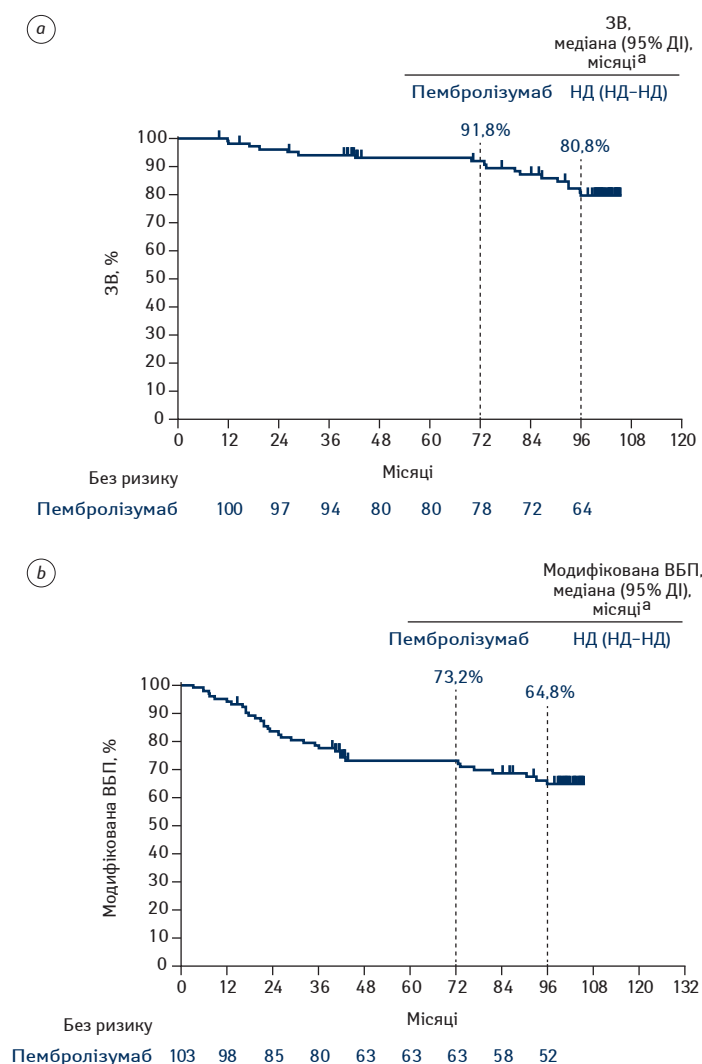


Рис. 2. Оцінки за методом Каплана — Меєра для: ^аЗВ та ^бмодифікованої ВБП після 94-го тиж у пацієнтів, які завершили лікування пембролізумабом протягом ≥ 94 тиж у дослідженні KEYNOTE-006 і мали стабільне захворювання або у них відмічалось покращення стану при його прийомі.

а) Метод Каплана — Меєра для цензурованих даних; б) на основі регресійної моделі Кокса за методом Ефрона

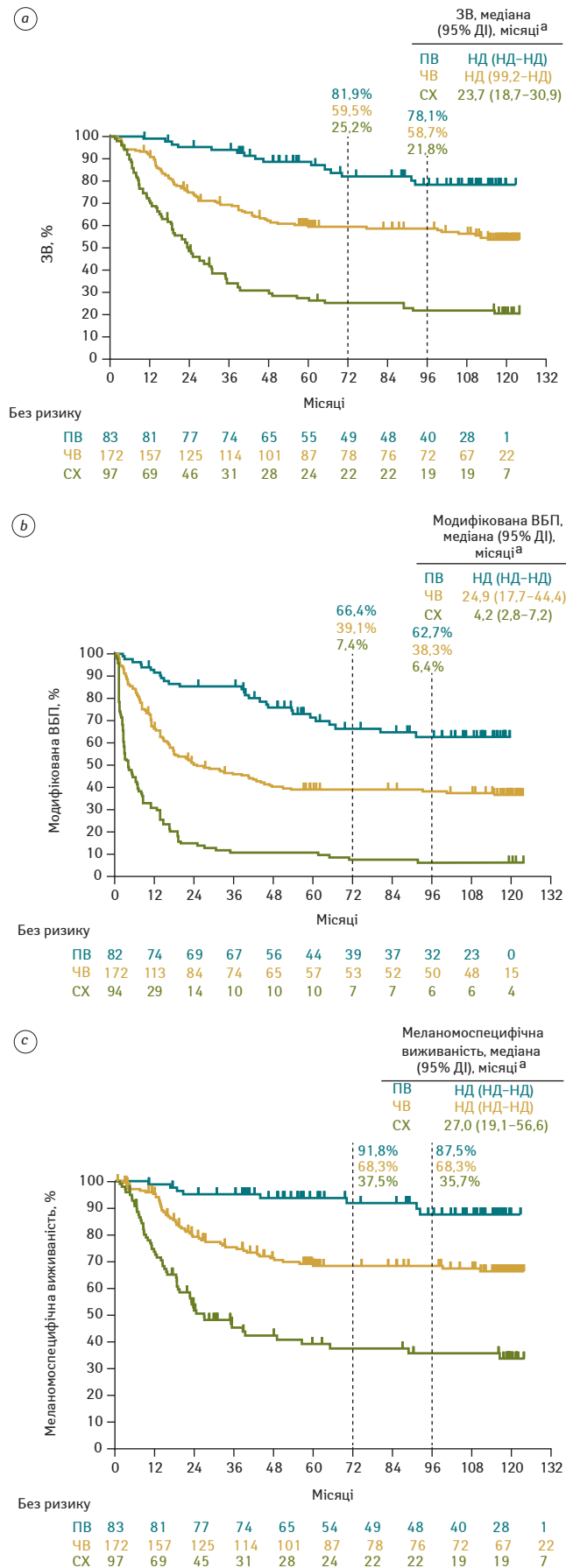
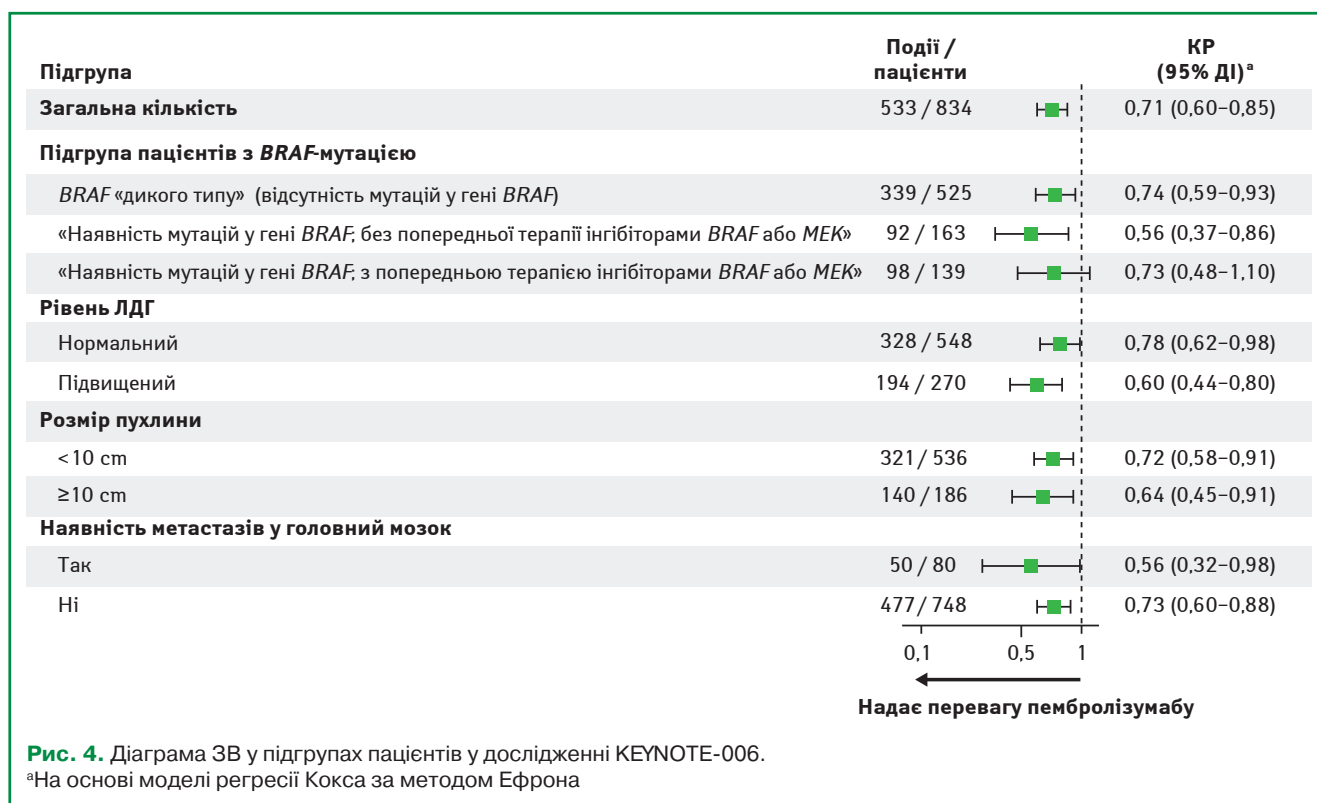


Рис. 3. Оцінки за методом Каплана — Меєра для: ^аЗВ, ^бмодифікованої ВБП і для ^вмеланомоспецифічної виживаності за найкращою загальною відповіддю у пацієнтів, які отримували пембролізумаб у дослідженні KEYNOTE-006.
а) Метод Каплана — Меєра для цензурованих даних; б) на основі регресійної моделі Кокса за методом Ефрона



із СХ; 8-річний рівень модифікованої ВБП становив 62,7, 38,3 та 6,4% відповідно. Медіани меланомоспецифічної виживаності з моменту найкращої відповіді не досягнуто (95% ДІ НД–НД) у пацієнтів з ПВ та ЧВ, вона становила 27,0 міс (95% ДІ 19,1–56,6 міс) у осіб із СХ (рис. 3с). 6-річний рівень меланомоспецифічної виживаності з моменту найкращої відповіді становив 91,8% у хворих з ПВ, 68,3% у пацієнтів з ЧВ і 37,5% у осіб із СХ; 8-річний рівень меланомоспецифічної виживаності становив 87,5, 68,3 та 35,7% відповідно.

У підгрупових аналізах ЗВ КР був на користь пембролізумабу порівняно з іпілімумабом незалежно від статусу *BRAF*-мутації, попереднього лікування інгібіторами *BRAF* або *MEK*, рівня ЛДГ, розміру пухлини або наявності метастазів у головному мозку (рис. 4). 10-річний рівень ЗВ був вищим у групі пембролізумабу порівняно з групою іпілімумабу у всіх підгрупах, включно з пацієнтами із підвищеним рівнем ЛДГ (27,3 проти 14,7%), загальним розміром новоутворення 10 см (25,2 проти 13,6%) та метастазами в головний мозок (40,0 проти 27,6%).

У загальній популяції 368 з 556 хворих (66,2%) у групі пембролізумабу та 181 з 278 пацієнтів (65,1%) у групі іпілімумабу отримали досліджуване лікування як першу лінію терапії. Серед цих осіб медіана ЗВ становила 38,7 міс (95% ДІ 27,3–50,9 міс) у групі пембролізумабу та 17,2 міс (95% ДІ 13,8–26,2 міс) у групі іпілімумабу (КР 0,68 (95% ДІ 0,55–0,86)) (рис. 5а). 8-річний рівень ЗВ становив 40,1% у групі пембролізумабу та 27,0% у групі іпілімумабу; 10-річний рівень ЗВ становив 36,9 та 25,0% відповідно. Медіана модифікованої ВБП серед пацієнтів, які отримували досліджувану терапію як першу лінію терапії, становила 12,0 міс (95% ДІ 8,3–16,6 міс) у групі пембролізумабу та 4,1 міс (95% ДІ 2,9–5,2 міс) у групі іпілімумабу (КР 0,62 (95% ДІ 0,50–0,76)) (рис. 5б). 8-річний рівень модифікованої ВБП становив 27,0% у групі пембролізумабу та 15,1% у групі іпілімумабу; 10-річний рівень ЗВ становив 25,5 та 15,1% відповідно.

Серед пацієнтів, які отримали 2-й курс пембролізумабу за протоколом досліджень KEYNOTE-006 або KEYNOTE-587 (n=16), у 4 пацієнтів досягнуто ПВ, у 5 хво-

рих досягнуто ЧВ, у 5 — спостерігали СХ і у 2 — прогресування захворювання. Медіана модифікованої ВБП з початку 2-го курсу лікування становила 51,8 міс (95% ДІ 11,0–НД) (рис. 6). 4-річний рівень модифікованої ВБП з початку 2-го курсу пембролізумабу становив 56,3%, а 6-річний рівень модифікованої ВБП — 49,2%.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому 10-річному спостереженні дослідження KEYNOTE-006 застосування пембролізумабу продовжувало зумовлювати підвищення ЗВ та ВБП порівняно з іпілімумабом у пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які раніше не отримували іпілімумабу. Тенденції щодо показників виживаності відповідали тим, що зафіксовані під час 7-річного спостереження [8]. Медіана ЗВ була підвищена у групі пембролізумабу в загальній популяції і, за оцінками, через 10 років 34,0% усіх хворих у групі пембролізумабу залишалися живими порівняно з 23,6% у групі іпілімумабу. ЗВ була особливо високою серед пацієнтів, які проходили лікування пембролізумабом довше 94 тиж, причому медіани ЗВ з 94-го тиж не досягнуто, а 8-річний рівень ЗВ становив 80,8%. Це можна пояснити тим, що пацієнти, у яких не відмічали прогресування хвороби або які продовжували терапію для отримання додаткової клінічної користі після прогресування, мають вищу ймовірність тривалої виживаності.

В оцінці КР для ЗВ також встановлено перевагу пембролізумабу у всіх підгрупах незалежно від наявності *BRAF*-мутації, попереднього лікування інгібіторами *BRAF* або *MEK*, а також від несприятливих прогностичних факторів, таких як підвищений рівень ЛДГ, розмір пухлини > 10 см та метастази в головний мозок.

10-річний рівень ЗВ у пацієнтів із попередньо лікованими та стабільними метастазами в головний мозок становив 40,0% у групі пембролізумабу проти 27,6% у групі іпілімумабу, при цьому медіана ЗВ становила 53,4 міс проти 10,8 міс (КР 0,56 (95% ДІ 0,32–0,98)) відповідно, що може мати клінічне значення для цієї підгрупи пацієнтів з несприятливим прогнозом. Модифікована ВБП також була вищою у групі пембролізумабу в загальній популяції і,

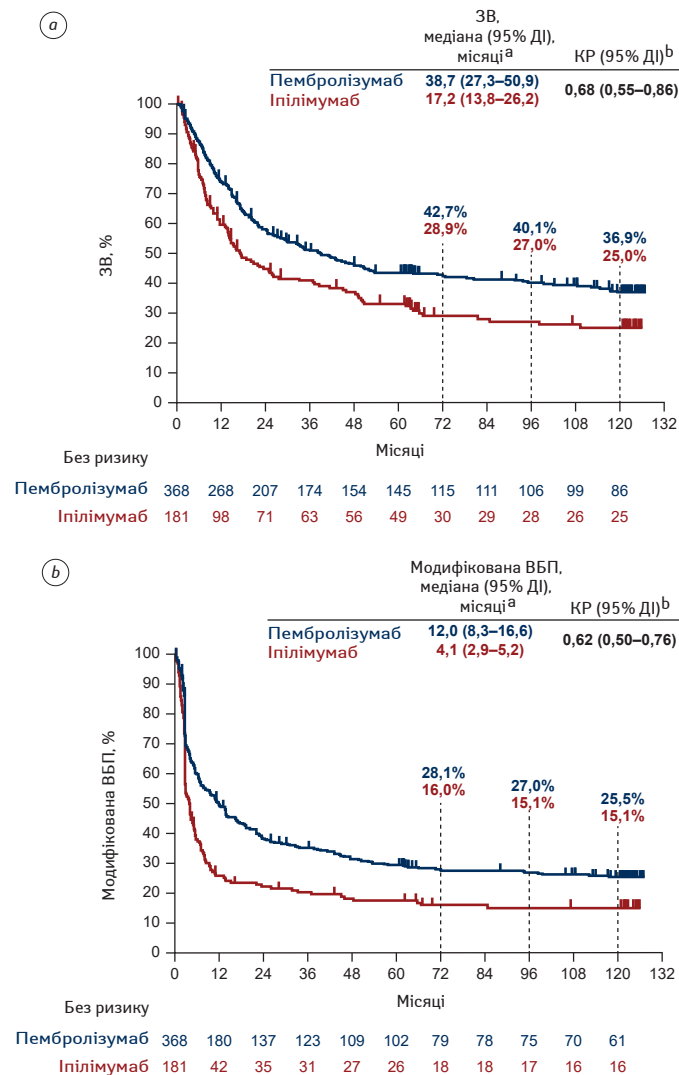


Рис. 5. Оцінки за методом Каплана — Меєра для: ^аЗВ та ^бмодифікованої ВБП у пацієнтів, які отримували пембролізумаб або іпілімумаб як терапію першої лінії в KEYNOTE-006.

а) Метод Каплана — Меєра для цензурованих даних; б) на основі регресійної моделі Кокса за методом Ефрона

за оцінками, у 22,0% хворих не зафіксовано прогресування хвороби через 10 років порівняно з 12,8% у групі іпілімумабу. У першому аналізі меланоспецифічної виживаності показники були вищими у групі пембролізумабу: медіана меланоспецифічної виживаності становила 4,3 року проти 1,4 року у групі іпілімумабу. Пацієнти з ПВ або ЧВ мали вищі показники ЗВ, модифікованої ВБП і меланоспецифічної виживаності порівняно з хворими із СХ. Важливим відкриттям стало те, що під час 2-го курсу пембролізумабу виявлено додаткову протипухлинну активність. [8]. Адже як і під час 7-річного спостереження, деякі пацієнти, які отримали 2-й курс пембролізумабу після припинення терапії та подальшого прогресування захворювання, продовжували отримувати користь від повторного застосування пембролізумабу.

Цей аналіз є найдовшим спостереженням у проспективному дослідженні, яке вивчає ефективність інгібітора PD-1 у пацієнтів із поширеною меланою. Результати відповідали тим, що фіксували під час 7-річного спостереження дослідження KEYNOTE-006 [8]. Хоча прямі порівняння між дослідженнями мають певні обмеження, поточні результати пембролізумабу є сприятливими порівняно з результатами пацієнтів, які отримували іпілімумаб в інших дослідженнях, в яких медіана ЗВ становила 11,4 міс, а рівень 3-річної ЗВ становив 22% [10]. Відомо,

що в метааналізі іпілімумабу крива ЗВ стабілізувалася через близько 3 роки спостереження з періодом до 10 років.

Єдині інші довгострокові дані про інгібітори PD-1 у цьому контексті походять з 7,5-річного спостереження в дослідженні CheckMate 067 фази III. У ньому встановлено, що комбінація ніволумабу з іпілімумабом, а також монотерапія ніволумабом зумовлюють стійку відповідь і стабільну криву виживаності у осіб із поширеною меланою. Крім того, монотерапія ніволумабом виявилася ефективнішою за монотерапію іпілімумабом щодо показників ЗВ і меланоспецифічної виживаності [11]. У дослідженні фази II/III RELATIVITY-047 застосування ніволумабу поєднано з анти-LAG-3 антитілом релатлімабом у пацієнтів з раніше не лікованою нерезектабельною або метастатичною меланою сприяло значному підвищенню ВБП порівняно з монотерапією ніволумабом, хоча ця комбінація не досягла статистично значущих показників для ЗВ [12, 13].

Незважаючи на значне підвищення виживаності, яке забезпечують інгібітори PD-1, близько 60% усіх хворих із поширеною меланою все ще помирають протягом 5 років після лікування пембролізумабом, тому залишається необхідність розв'язання питань первинної та набуті резистентності та оптимізації комбінацій імунотерапії. Основне обмеження цього аналізу полягає в тому, що не всі пацієнти, які мали право на перехід у дослідження

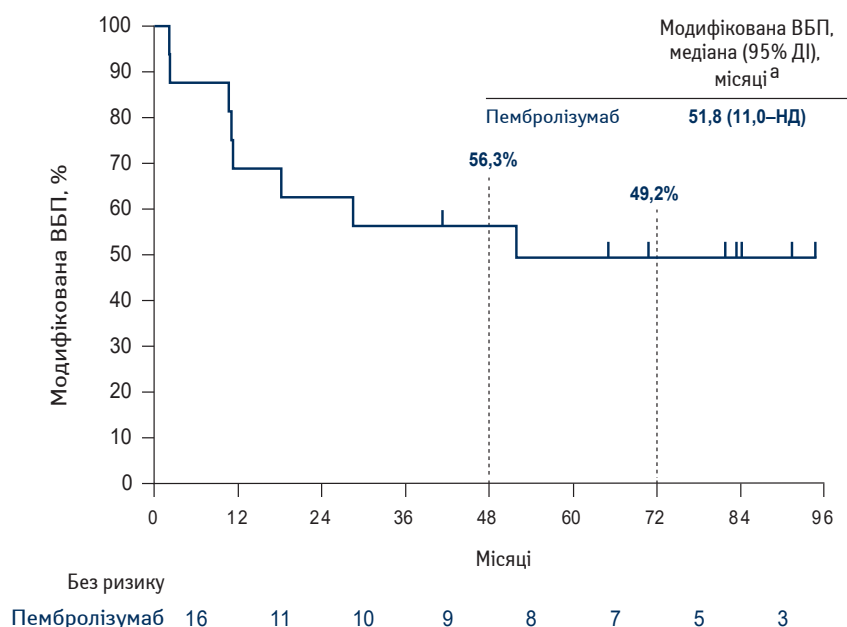


Рис. 6. Оцінки за методом Каплана — Меєра модифікованої ВБП від початку другого курсу пембролізумабу у пацієнтів, які отримували другий курс пембролізумабу в KEYNOTE-006 або KEYNOTE-587

^aЗа методом Каплана — Меєра для виключених даних.

KEYNOTE-587, погодилися на подальше спостереження. Однак вихідні характеристики хворих, які перейшли до KEYNOTE-587, були подібними до тих, що були у всіх пацієнтів, залучених до KEYNOTE-006.

Результати цього 10-річного спостереження пацієнтів в KEYNOTE-006 підтверджують, що пембролізумаб забезпечує довгострокові переваги у виживаності щодо осіб з нерезектабельною меланою, які раніше не отримували іпілімумаб. Крім того, у результатах встановлено, що деякі хворі отримують користь від повторного лікування пембролізумабом. Ці дані підтверджують доцільність застосування пембролізумабу в таких випадках і підкреслюють його здатність перетворити меланому з гострої, смертельної хвороби на хронічне, тривале захворювання у значної частини пацієнтів.

Адаптований переклад за Long, G. V., Carlini, M. S., McNeil, C., Ribas, A., Gaudy-Marqueste, C., Schachter, J., ... Robert, C. (2024). Pembrolizumab *versus* ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann. Oncol.* doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2330.

Стаття друкується у скороченому вигляді.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

KEYNOTE-006 study: results of 10-year follow-up of pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma

Background. This study KEYNOTE-006 (NCT01866319) reports a 10-year follow-up of pembrolizumab *versus* ipilimumab in unresectable advanced melanoma. **Materials and methods.** Patients with unresectable stage III or IV melanoma were randomized (1:1:1) to pembrolizumab 10 mg/kg intravenously (iv) every 2 or 3 weeks for less than 2 years or to ipilimumab at a dose of 3 mg/kg IV every 3 weeks for four cycles. After completion of KEYNOTE-006, patients could cross over to the KEYNOTE-587 study (NCT03486873)

for long-term follow-up. Eligible patients could receive a second course of pembrolizumab. The primary endpoint of the study was overall survival (OS), modified progression-free survival (PFS), modified PFS in the second course of pembrolizumab, and melanoma-specific survival as additional endpoints. **Results.** Of the 834 patients randomized to KEYNOTE-006 (556 participants received pembrolizumab and 278 — ipilimumab), 333 patients (39.9%) were eligible for KEYNOTE-587, but 211 of 333 patients crossed over to KEYNOTE-587 (25.3%) (159 patients received pembrolizumab, and 52 — ipilimumab). For patients who crossed over to KEYNOTE-587 (n=211), median time from randomization in KEYNOTE-006 to data cut-off for KEYNOTE-587 (1 May 2024) was 123.7 months (range, 122.0–127.3 months). Median OS was 32.7 months (95% confidence interval (CI) 24.5–41.6 months) for pembrolizumab and 15.9 months (95% CI 13.3–22.0 months) for ipilimumab (hazard ratio (HR) 0.71 (95% CI 0.60–0.85)). The 10-year survival rate was 34.0 and 23.6% in both groups, respectively. Among patients who completed pembrolizumab treatment for a time period greater than 94 weeks, the median OS from week 94 was not reached (NR) (NR; 95% CI NR–NR), with an 8-year OS rate of 80.8%. Median modified PFS was 9.4 months (95% CI 6.7–11.6 months) in the pembrolizumab group and 3.8 months (2.9–4.3 months) in the ipilimumab group (HR 0.64 (95% CI 0.54–0.75)). Among patients who received the second course of pembrolizumab, the median modified PFS from the start of the second course of treatment was 51.8 months (95% CI 11.0 months — NR), and the 6-year modified PFS rate was 49.2%. Median PFS was 51.9 months (95% CI 30.0–114.7 months) in the pembrolizumab group and 17.2 months (95% CI 13.9–25.9 months) in the ipilimumab group (HR 0.66 (95% CI 0.55–0.81)). **Conclusions.** The results show that pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced melanoma, supporting its role as a standard of care.

Key words: melanoma; pembrolizumab; programmed cell death protein 1; immunotherapy; phase III.

Ірина Неміш

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

КЛЮЧ ДО НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНОЮ МЕЛАНОМОЮ ТА МЕЛАНОМОЮ ІІ-ІІІ СТАДІЙ



MSD
MSD Oncology

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 (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії: препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих 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:** з огляду на механізм дії 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 меланомою, 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 контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Vaarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Регістраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Зміни затверджено Наказом МОЗ України №467 від 19.03.2024. Термін дії РП: 02.07.2022 по 02.07.2027. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтеся 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 МСД, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на dproc.ukraine.cis@merck.com.

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

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

UA-KEY-00529



7-річний аналіз ефективності пембролізумабу в ад'ювантному режимі порівняно з плацебо при меланомі III стадії в межах дослідження EORTC1325 / KEYNOTE-054

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33781

У попередньо опублікованих первинних аналізах цього дослідження 3-ї фази виявлено, що 12-місячне застосування пембролізумабу в ад'ювантному режимі сприяло значному підвищенню виживаності без рецидивів (ВБР) і виживаності без віддалених метастазів (ВБВМ) порівняно з плацебо у пацієнтів з резектованою меланою III стадії високого ризику. Дані щодо стабільності цих переваг при медіані спостереження 3,5 та 5 років було опубліковано раніше [7–10]. У цьому дослідженні представлені результати з тривалішим періодом спостереження. **Матеріали та методи дослідження.** У це дослідження рандомізовано 1019 пацієнтів, які отримували пембролізумаб у дозі 200 мг або плацебо внутрішньовенно кожні 3 тиж (загальна кількість доз — 18). Первинними кінцевими точками була ВБР у загальній популяції та в підгрупі PD-L1-позитивних пацієнтів з меланою. Вторинною точкою дослідження була ВБВМ у цих двох популяціях, а дослідницькою — виживаність без прогресування / рецидиву 2 (ВБП2). **Результати.** Медіана спостереження становила 6,9 року. У загальній популяції пацієнтів, які отримували лікування, ВБР була тривалішою в групі пембролізумабу, ніж у групі плацебо (коефіцієнт ризику (КР) 0,63; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,53–0,74). Через 7 років ВБР становила 50% (95% ДІ 46–55%) у групі пембролізумабу та 36% (95% ДІ 32–41%) у групі плацебо. Позитивні ефекти призначення пембролізумабу відмічали як при локорегіонарних рецидивах, так і при віддалених метастазах, а також при IIIA–C підстадіях меланоми та у PD-L1-позитивних і PD-L1-негативних популяцій, а також у популяції з *BRAF*-мутацією, так і у осіб, у яких не виявлено цієї мутації. ВБВМ була тривалішою у групі пембролізумабу, ніж у групі плацебо (КР 0,64; 95% ДІ 0,54–0,76). Через 7 років ВБВМ становила 54% (95% ДІ 50–59%) у групі пембролізумабу та 42% (95% ДІ 37–46%) у групі плацебо. ВБП2 була тривалішою у групі пембролізумабу, ніж у групі плацебо (КР 0,69; 95% ДІ 0,57–0,84). Через 7 років ВБП2 становила 61% (95% ДІ 57–66%) у групі пембролізумабу та 53% (95% ДІ 49–57%) у групі плацебо. **Висновки.** У 7-річному аналізі ефективності пембролізумабу в ад'ювантному режимі зафіксоване стійке підвищення довгострокових показників ВБР, ВБВМ, ВБП2 порівняно з плацебо у пацієнтів з резектабельною меланою III стадії.

Ключові слова: ад'ювантне лікування анти-PD1; анти-PDL1; клінічні дослідження; інгібітори імунних контрольних точок; меланома; 3-тя фаза дослідження; імунотерапія; пембролізумаб.

328

ВСТУП

У ключових рандомізованих контрольованих дослідженнях із застосуванням інгібіторів імунних контрольних точок, таких як іпілімумаб, ніволумаб та пембролізумаб в ад'ювантному режимі, а також комбінації інгібіторів *BRAF-MEK* дабрафенібу та траметинібу продемонстрували позитивні результати лікування у пацієнтів із меланою групи високого ризику. Це сприяло схваленню Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) вищевказаних препаратів у лікуванні цього захворювання [1–15]. Ефективність іпілімумабу [1–3], ніволумабу [4–6], пембролізумабу [7–10] і дабрафенібу поєднано з траметинібом [11–14] вивчалася у клінічних дослідженнях у хворих із меланою III стадії. У нещодавніх дослідженнях KN-716 [16–18] і 76 K-Trial [19] отримано аналогічні позитивні результати ад'ювантної терапії пембролізумабом або ніволумабом у пацієнтів зі ПІВ–С стадіями меланоми, що також зумовило їх схвалення FDA.

Проведено 3-тю фазу подвійного сліпого дослідження Європейської організації з дослідження та лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer — EORTC) 1325 / KEYNOTE-054, метою якого була оцінка ефективності застосування пембролізумабу в ад'ювантному режимі протягом 12 міс порівняно з плацебо у пацієнтів з резектованою меланою III стадії високого ризику. При медіані спостереження 15 міс застосування пембролізумабу в ад'ювантному режимі суттєво підвищило ВБР порівняно з плацебо (КР 0,57; 98,4% ДІ 0,43–0,74; $p < 0,0001$) [7]. Ця користь зберігалася при подальшій медіані спостереження 3 та 3,5 року (КР 0,59; 95% ДІ 0,49–0,70). Крім того, застосування пембролізумабу значно підвищило ВБВМ (КР 0,60; 95% ДІ 0,49–0,73; $p < 0,0001$) [8–9]. Також встановлені довгострокові переваги щодо показників

ВБР та ВБВМ протягом 5 років спостереження [10]. У цьому дослідженні наводяться результати 7-річного аналізу, який базується на розширеному подальшому спостереженні за результатами дослідження EORTC 1325 / KN-054.

Методи

Дизайн дослідження

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні 3-ї фази EORTC 1325 / KEYNOTE-054 хворих рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групу отримання внутрішньовенної інфузії в дозі 200 мг пембролізумабу або у групу прийому плацебо у тій же дозі кожні 3 тиж. Лікування продовжували до моменту, поки пацієнт не отримав 18 доз препарату (тривалість лікування становила близько 1 року) або до розвитку рецидиву захворювання, або до появи ознак неприйнятної токсичності. Якщо у пацієнта, який приймав плацебо, виникав рецидив без метастазів у головний мозок, йому дозволялося отримувати перехресне лікування. Особи, що отримували пембролізумаб і у яких рецидив стався більш ніж через 6 міс після завершення року терапії, могли знову розпочати лікування. Дослідження проводилося згідно з Гельсінською декларацією та нормами належної клінічної практики (Good Clinical Practice — GCP), встановленими Міжнародною конференцією з гармонізації (International Conference for Harmonisation — ICH).

Пацієнти

У дослідження залучено пацієнтів віком від 18 років із гістологічно підтвердженою меланою шкіри з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. Повну регіонарну лімфаденектомію необхідно було виконати не пізніше ніж за 13 тиж до початку лікування. Хворі мали відповідати критеріям IIIA стадії меланоми з принаймні одним мікрометастазом розміром > 1 мм у найбільшому діаметрі або стадії ПІВ–С без наявності транзитних метастазів згідно з класифікацією Американського об'єднаного

комітету з раку (American Joint Committee on Cancer — AJCC) 2009 р., 7-ме видання [20].

Функціональний статус пацієнтів за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) мав бути 0 або 1. До критеріїв залучення належали: наявність автоімунних захворювань, неконтрольованих інфекцій, застосування системних кортикостероїдів і попереднє проведення системної терапії для лікування меланоми. Зразки пухлини з уражених меланою лімфатичних вузлів були направлені на центральну патологічну оцінку експресії PD-L1 за допомогою імуногістохімічного методу (антитіло 22C3), причому позитивною вважалася експресія PD-L1 при забарвленні більш ніж 1% пухлинних клітин [7]. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Процедура рандомізації

Централізована реєстрація пацієнтів проводилася в штаб-квартирі EORTC. Рандомізацію стратифіковано за стадіями AJCC 7 (стадії ПІА–С з 1–3 ураженими вузлами, стадія ПІС з >3 ураженими вузлами) та за регіонами. Лише фармацевти мали доступ до інформації про призначене лікування, тоді як дослідники, пацієнти і ті, хто займався збором чи аналізом даних, не були обізнані про це. У разі рецидиву або розвитку серйозного побічного ефекту (ПЕ) інформацію про лікування хворого можна було розкрити на запит дослідника.

Процедури

Комп'ютерну, магнітно-резонансну томографію або обидва ці методи проводили кожні 12 тиж протягом перших 2 років, потім кожні 6 міс до 5-го року і далі щорічно. Після локорегіонарного рецидиву регулярні оцінки стану захворювання мали виконуватися до розвитку віддалених метастазів за тією ж схемою. Рецидив або метастатичні ураження необхідно було підтвердити гістологічно, коли це було можливо. Після виникнення віддалених метастазів пацієнти продовжували спостерігатися або відповідно до протоколу (якщо вони отримували перехресне лікування або повторну терапію), або згідно з місцевими стандартами.

Результати

Основною кінцевою точкою дослідження була ВБР в усій популяції та в підгрупі пацієнтів з пухлинами, що експресують PD-L1. Другорядними кінцевими точками були ВБВМ та ЗВ, а дослідницькою — ВБП2 у цих 2 популяціях. ВБР визначали як час від рандомізації до 1-го рецидиву (локальних, регіонарних або віддалених метастазів) чи смерті з будь-якої причини. ВБВМ визначали як час від рандомізації до 1-ї появи віддаленого метастазу або смерті з будь-якої причини. ВБП2 визначали як час від рандомізації до першої з таких подій: 1) прогресування не-резектабельного рецидиву відповідно до критеріїв RECIST 1.1;

2) рецидив захворювання після 1-го резектабельного рецидиву; або 3) смерть. Якщо у пацієнтів не відмічено негативних подій, їх спостереження припиняли на дату останньої оцінки захворювання, проведеної згідно з протоколом.

Статистичний аналіз

Детальну інформацію щодо розрахунку розміру вибірки представлено в публікації з результатами первинного аналізу [7]. Раніше в дослідженні проаналізовано перевагу пембролізумабу порівняно з плацебо щодо ВБР та ВБВМ як у загальній популяції, так і в підгрупі пацієнтів із пухлинами, які експресують PD-L1 [7, 9]. Дані щодо безпеки, впливу лікування та якості життя опубліковані раніше [7, 21]. Кінцевою датою збору даних для цього аналізу було 3 січня 2024 р. Станом на цей час померло 286 пацієнтів. Аналіз ЗВ запланований після 380 смертей або через 10 років після рандомізації останнього пацієнта (листопад 2026 р.) залежно від того, що станеться раніше. У цьому звіті представлені оновлені результати оцінки всіх кінцевих точок ефективності, за винятком загальної виживаності (ЗВ).

Часові кінцеві точки оцінювали за методом Каплана — Меєра, а ДІ для оцінок на 5 і 7 років розраховували за формулою Грінвуда з використанням логарифмічного перетворення (–log). Для оцінки відношення ризиків лікування та його 95% ДІ використовували модель пропорційних ризиків Кокса, стратифіковану за стадією на момент рандомізації, з використанням методу Вальда. Для оцінки відношення ризиків лікування в підгрупах, а також для проведення тесту на взаємодію використовувалася нестратифікована модель Кокса з урахуванням ефекту від терапії, відповідної змінної та інтерактивного терміну.

Аналізи виконувалися за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Результати

Із серпня 2015 р. до листопада 2016 р. в 123 медичних центрах 23 країн рандомізовано 1019 пацієнтів. З них 514 осіб отримували пембролізумаб, а 505 — плацебо. Початкові характеристики пацієнтів були подібними в обох групах, як наведено раніше [7]. Медіана спостереження для обох груп становила 6,9 року.

ВБР

ВБР була значно тривалішою в групі пембролізумабу порівняно з групою плацебо (КР 0,63; 95% ДІ 0,53–0,74) (рис. 1а). Через 7 років 50% усіх пацієнтів (95% ДІ 46–55%) у групі пембролізумабу не мали рецидиву, тоді як у групі плацебо цей показник становив 36% (95% ДІ 32–41%). Лікування виявило позитивний ефект як при локорегіонарних рецидивах, так і віддалених метастазах (таблиця). Тести взаємодії не виявили різни-

Таблиця. Статус захворювання

	Пембролізумаб (n=514) n (%)	Плацебо (n=505) n (%)
Статус ВБР		
Жодної події	270 (52,5)	189 (37,4)
Локорегіональний рецидив	76 (14,8)	96 (19,0)
Віддалені метастази	142 (27,6)	182 (36,0)
Обидва діагнози встановлюються протягом 30 днів один від одного	10 (1,9)	32 (6,3)
Смерть унаслідок меланоми, про рецидиви не повідомлялося	3 (0,6)	0 (0,0)
Смерть з інших причин, не пов'язаних з меланою, або з невідомих причин	13 (2,5)	6 (1,2)
Статус ВБВМ		
Жодної події	294 (57,2)	220 (43,6)
Віддалені метастази	199 (38,7)	276 (54,7)
Лімфатичний вузол	67 (13,0)	92 (18,2)
Легені	73 (14,2)	111 (22,0)
Печінка	41 (8,0)	58 (11,5)
Кістка	21 (4,1)	36 (7,1)
Головний мозок	31 (6,0)	39 (7,7)
Шкіра	12 (2,3)	23 (4,6)
Інші м'які тканини	27 (5,3)	43 (8,5)
Інший орган	24 (4,7)	42 (8,3)
Смерть унаслідок меланоми, про рецидиви не повідомлялося	7 (1,4)	2 (0,4)
Смерть з інших причин, не пов'язаних з меланою, або з невідомих причин	14 (2,7)	7 (1,4)
ВБП2		
Жодної події	324 (63,0)	265 (52,5)
Подія	190 (37,0)	240 (47,5)

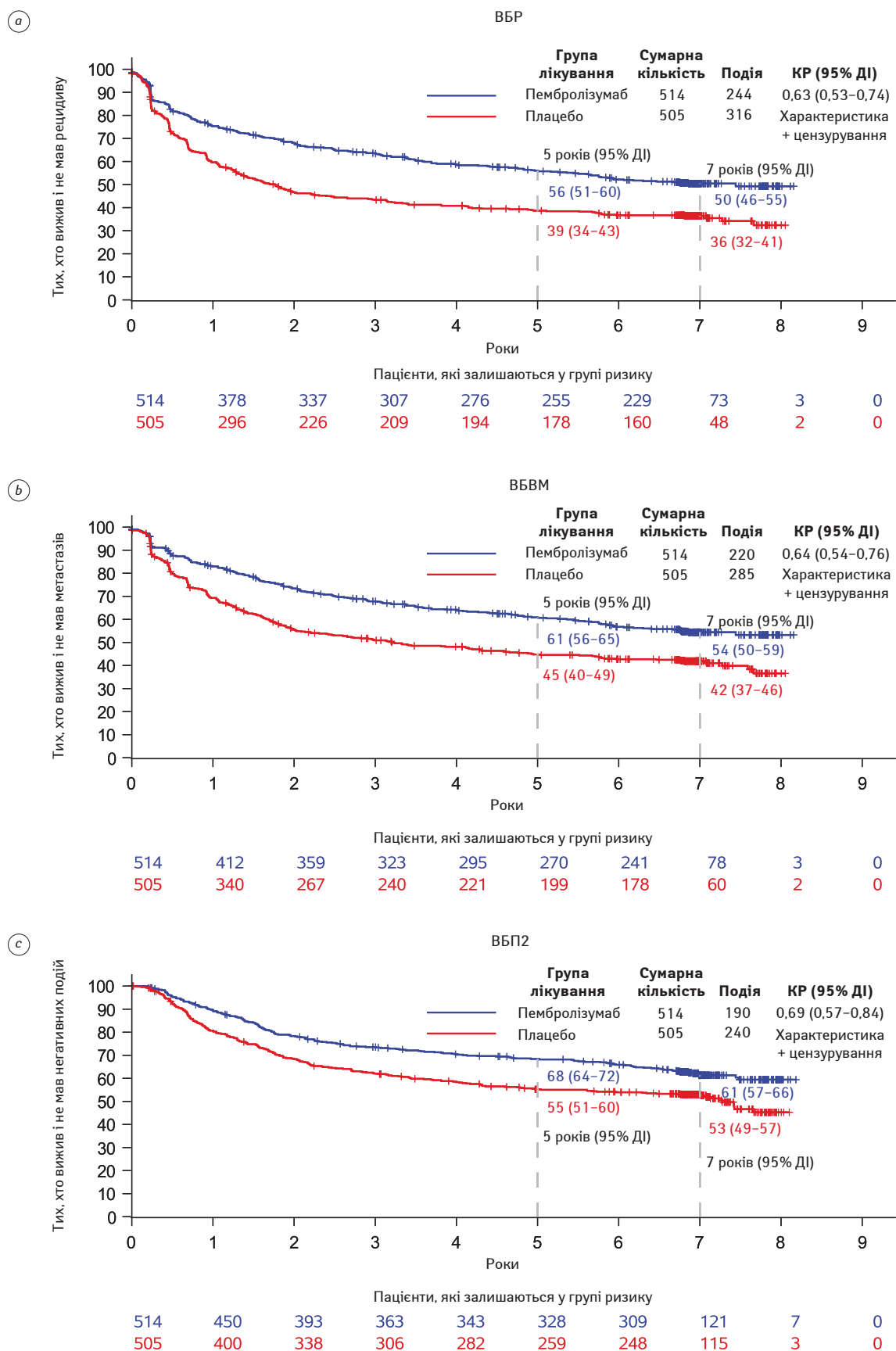


Рис. 1. Основні результати ефективності лікування. Оцінки за методом Каплана — Меєра для ВБР (а), ВБВМ (b) та ВБП2 (c) у цій популяції

ці у впливі лікування на різні підгрупи пацієнтів (рис. 2). Ефект лікування був схожим як у пацієнтів із PD-L1-позитивними, так і PD-L1-негативними пухлинами (рис. 2). Відношення ризиків для стадій IIIA–C згідно з класифікацією AJCC 7 становило 0,76 (95% ДІ 0,39–1,45), 0,57 (95% ДІ 0,41–0,80) та 0,64 (95% ДІ 0,46–0,89) відповідно. Дані щодо ВБР за групами лікування та класифікацією AJCC 7 наведені на рис. 3.

У пацієнтів із мутацією *BRAF-V600* відсоток пацієнтів, які залишилися живими та без рецидиву через 7 років, становив 50% (95% ДІ 42–56%) у групі пембролізумабу та 33% (95% ДІ 27–39%) у групі плацебо (КР 0,59; 99% ДІ 0,43–0,83) (рис. 2, 4).

ВБВМ

Серед пацієнтів з ізольованим локорегіонарним рецидивом терапію анти-PD-1 або анти-PD-L1 призначали за відсутності віддалених метастазів у 19 (25%) із 76 пацієнтів у групі пембролізумабу та у 70 (73%) із 96 хворих у групі плацебо. ВБВМ була вищою у групі пембролізумабу, ніж у групі плацебо (відношення ризиків (hazard ratio — HR) 0,64, 95% ДІ 0,54–0,76) (рис. 1b). Через 7 років ВБВМ становила 54% (95% ДІ 50–59%) у групі пембролізумабу та 42% (95% ДІ 37–46%) у групі плацебо. За допомогою тестів взаємодії не виявлено різниці ефекту лікування між різними підгрупами пацієнтів.

ВБП2

Серед пацієнтів із рецидивами терапію анти-PD-1 або анти-PD-L1 призначали за відсутності прогресування або повторного рецидиву у 64 (28%) із 228 осіб у групі пембролізумабу та у 200 (65%) із 310 у групі плацебо. ВБП2 була вищою у групі пембролізумабу, ніж у групі плацебо (КР 0,69; 95% ДІ 0,57–0,84) (рис. 1c). Через 7 років ВБП2 становила 61% (95% ДІ 57–66%) у групі пембролізумабу та 53% (95% ДІ 49–57%) у групі плацебо відповідно. За допомогою тестів на взаємодію не виявлено гетерогенності ефекту лікування в різних підгрупах.

Обговорення

У 7-річному аналізі дослідження EORTC1325/KEYNOTE-054 виявлено, що 12-місячне ад'ювантне лікування пембролізумабом порівняно з плацебо забезпечує тривалу користь як за первинною кінцевою точкою (ВБР), так і за вторинною (ВБВМ) у пацієнтів із резектованою меланою стадії III групи високого ризику. КР у цьому дослідженні для ВБР становив 0,63 та для ВБВМ — 0,64 відповідно, тобто був дещо вищим, ніж у попередніх оцінках, проведених через 3,5 (ці показники становили 0,59 і 0,60 відповідно) та 5 років (КР для ВБР становив 0,61 і для ВБВМ — 0,62 відповідно) [9, 10]. Через 7 років різниця в показниках ВБР між групами становила близько 14% (50% для пембролізумабу проти 36% для плацебо), а для ВБВМ — 12% (54% для пембролізумабу проти 42% для плацебо). Ці відмінності були дещо менші, ніж через 5 років, коли вони становили 17% для ВБР і 16% для ВБВМ відповідно.

Варто відмітити, що на порівняння показників ВБВМ між групами могло вплинути те, що анти-PD-1 / PD-L1 терапію після рецидиву частіше призначали в групі плацебо (73%), ніж у групі пембролізумабу (25%). Застосування пембролізумабу виявило стабільну користь у всіх підгрупах пацієнтів (рис. 2–3) незалежно від класифікацій AJCC 7–8 [20], що узгоджується з попередніми звітами [7–10, 23]. Подібний ефект зафіксовано в дослідженні KN-716, в якому при спостереженні протягом 39 міс лікування пембролізумабом значно підвищувало ВБР (КР 0,62) та ВБВМ (КР 0,59) у пацієнтів зі стадіями IIB–C (з негативною біопсією сигнальних лімфатичних вузлів), де порівнювали 1 рік ад'ювантної терапії пембролізумабом із плацебо [18]. Це свідчить про те, що особи з мінімальною залишковою пухлиною отримують однакову користь незалежно від статусу сигнальних лімфатичних вузлів. Крім того, ефект лікування був подібним у хворих із PD-L1-позитивними та PD-L1-негативними пухлинами. У нещодавньому ретроспективному дослідженні підтверджено ефективність і безпеку анти-PD-1 терапії у педіатричних пацієнтів [24].

У хворих із меланою з мутацією *BRAFV600E*/Кад'ювантна терапія пембролізумабом показала перевагу у 7-річному показнику ВБР, який становив приблизно 17% (50% для пембролізумабу проти 33% для плацебо), що подібно до даних дослідження COMBI-AD у тій самій популяції пацієнтів, в якій ця різниця становила 16% (51% у групі пембролізумабу проти 35% у групі плацебо) [14]. Однак у дослідженні COMBI-AD не проведено оцінки ВБВМ після 1-го рецидиву або розвитку нової меланоми [14], тому порівнювати результати ВБВМ між цими двома дослідженнями неможливо [25].

Різниця у 7-річному показнику ВБП2 між групами становила близько 8% (61% для пембролізумабу проти 53% для плацебо), що менше порівняно з 14% різницею, зафіксованою для ВБР. Лікування після рецидиву могло вплинути на різницю між ВБР і ВБП2. Серед пацієнтів, у яких стався рецидив, анти-PD-1 / анти-PD-L1 терапію призначали 28% усіх пацієнтів у групі пембролізумабу та 65% у групі плацебо. Водночас комбінацію інгібіторів *BRAF* і *MEK* частіше застосовували після 1-го рецидиву в групі пембролізумабу (19 проти 10%). У нещодавньому обсерваційному дослідженні встановлено, що комбінація інгібіторів *BRAF* і *MEK* подовжує час до розвитку наступного рецидиву у пацієнтів із локорегіонарним рецидивом [26], а перевага такої комбінації при метастазах добре відома [27, 28]. Системну терапію після рецидиву застосовували у 54% усіх пацієнтів у групі пембролізумабу та 72% у групі плацебо.

Варто зазначити, що вплив пембролізумабу на показники якості життя, пов'язані зі здоров'ям (Health-related quality of life — HRQoL), у дослідженні EORTC1325/KEYNOTE-054 був мінімальним як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі, як було нещодавно опубліковано [21, 29]. Перспективним новим напрямом у покращенні ад'ювантної терапії є поєднання пембролізумабу з мРНК-вакциною V940 після операції. У результатах рандомізованого дослідження фази ІІВ за участю 157 пацієнтів зафіксоване перспективне підвищення ВБР (КР 0,56) при такій комбінації порівняно з монотерапією пембролізумабом [30].

Крім того, ландшафт ад'ювантної терапії макроскопічної меланоми III стадії значно змінюється завдяки результатам дослідження SWOG1801, яке вивчало періопераційне застосування пембролізумабу (перші 3 дози препарату призначали перед операцією, потім проводилася операція та решту 15 доз застосовували післяопераційно). У цьому дослідженні встановлено підвищення виживаності без подій (КР 0,58) порівняно із застосуванням лише післяопераційної терапії пембролізумабом [31].

Ще більш вражаючі результати отримано під час застосування 2 циклів іпілімумабу та ніволумабу до операції з подальшою операцією і ад'ювантною терапією ніволумабом. Цей підхід виявив значне підвищення виживаності без подій (КР 0,32) у дослідженні NADINA порівняно з післяопераційною терапією ніволумабом протягом 1 року [32]. Це вказує на те, що неoad'ювантні та періопераційні стратегії готові до широкого впровадження в лікуванні меланоми III стадії [33, 34].

У підсумку за допомогою 7-річного аналізу ад'ювантної терапії пембролізумабом встановлено стійке підвищення ВБР, ВБВМ і ВБП2 порівняно з плацебо у пацієнтів із резектованою меланою III стадії. Зважаючи на поточну кількість летальних наслідків, очікується, що 380 смертей не буде зафіксовано до листопада 2026 р., тому клінічна кінцева точка для аналізу ЗВ буде доступна через 10 років після рандомізації останнього пацієнта, тобто в листопаді 2026 р.

Адаптований переклад за Eggermont, A. M. M., Kicinski, M., Blank, C. U., Mandala, M., Long, G. V., Atkinson, V., ... Robert, C. (2024). Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial. *European Journal of Cancer*, 211, 114327. doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114327.

Стаття друкується у скороченому вигляді.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

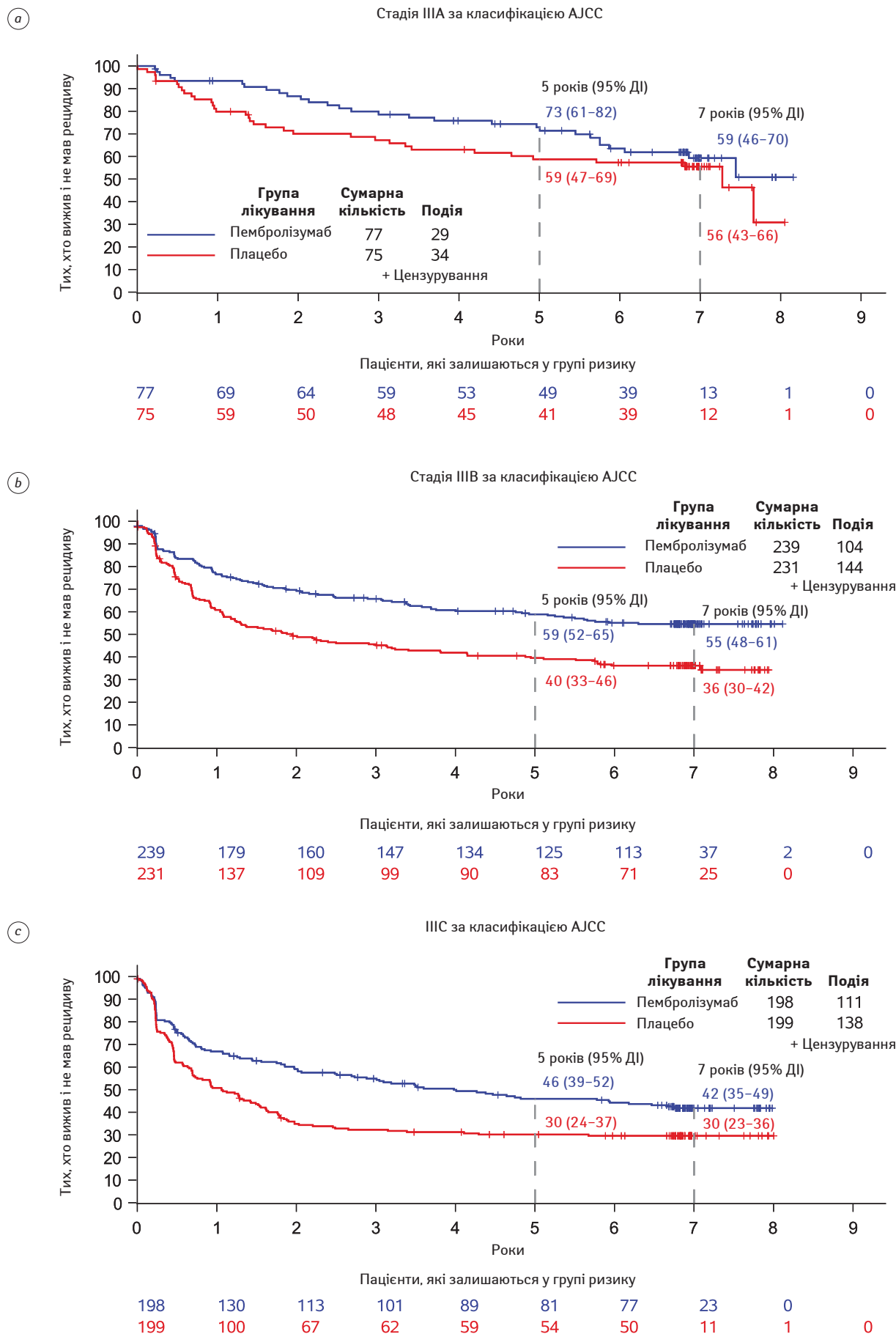


Рис. 2. ВБР згідно зі стадіями AJCC 7. Оцінки за методом Каплана — Меєра для ВБР у пацієнтів зі стадіями IIIA (a), IIIB (b) та IIIC (c) за класифікацією AJCC 7

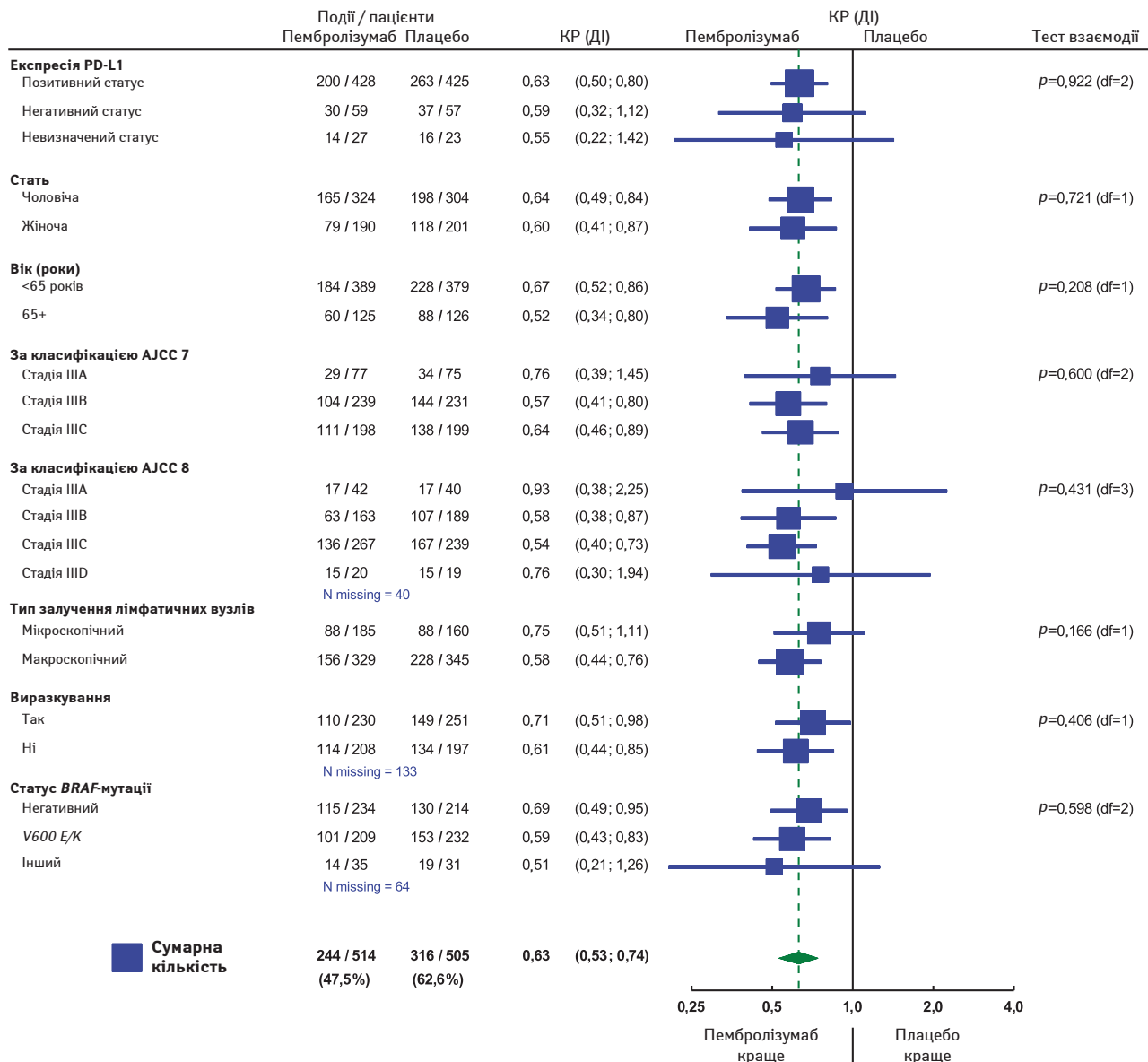


Рис. 3. ВБР у різних підгрупах. Сині квадрати представляють оцінки, а сині лінії — 99% ДІ для КР лікування на основі моделі Кокса, яка включає лікувальну групу, відповідну змінну та взаємодію між ними. Зелений ромб розташований у центрі оцінки та охоплює 95% ДІ для КР лікування, розрахованого за нескоригованою та нестратифікованою моделлю Кокса

Примітка. df — ступені свободи.

Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial

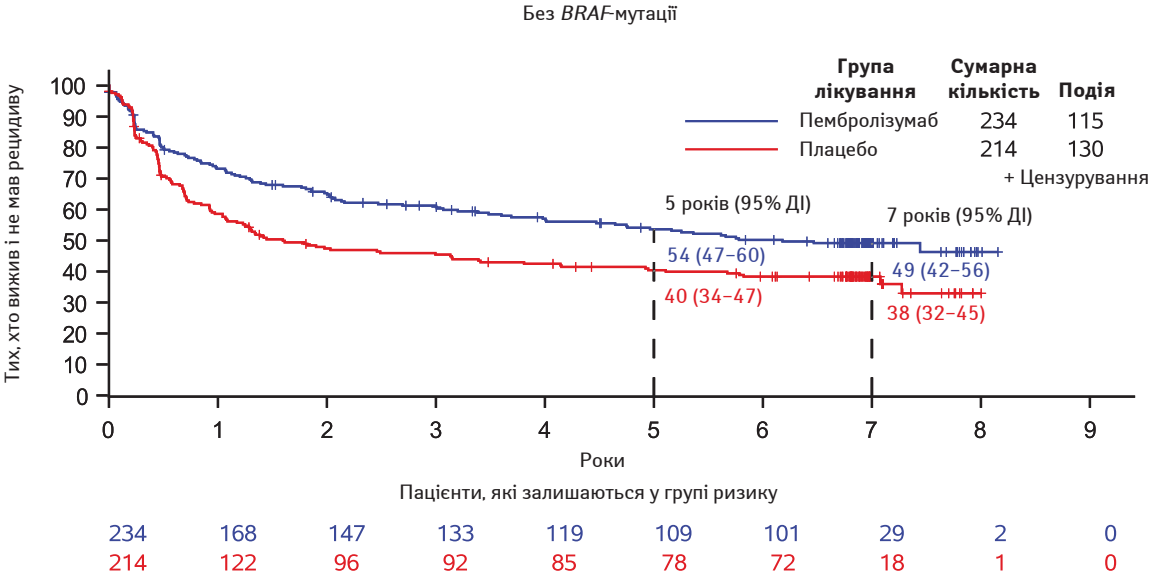
Summary. In the previously reported primary analyses of this phase 3 trial, 12 months of adjuvant pembrolizumab resulted in significantly longer recurrence-free survival (RFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) than placebo in patients with resected high risk stage III melanoma. The durability of these benefits with a median follow-up of 3.5 and 5 years had been published earlier. This study presents results with a longer follow-up period. **Materials and methods.** A total of 1019 patients were randomized to receive pembrolizumab at a dose of 200 mg or placebo intravenously every 3 weeks (for a total of 18 doses). The primary endpoints were RFS in the overall population and in the subgroup of PD-L1-positive melanoma patients. The secondary endpoint was DMFS in these two populations, and the exploratory endpoint was progression / recurrence-free survival 2 (PFS2). **Results.** The median follow-up was 6.9 years. In the overall population of treated patients, RFS was longer in the pembrolizumab group than in the placebo group (hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.53–0.74).

At 7 years, RFS was 50% (95% CI 46–55%) in the pembrolizumab group and 36% (95% CI 32–41%) in the placebo group. Positive effects of pembrolizumab treatment were observed in both loco-regional recurrences and distant metastases, as well as in IIIA–C melanoma substages, PD-L1-positive and PD-L1-negative populations, and in both *BRAF* mutation-positive patients and those without *BRAF* mutations. DMFS was longer in the pembrolizumab group than in the placebo group (HR 0.64, 95% CI 0.54–0.76). DMFS at 7 years was 54% (95% CI 50–59%) in the pembrolizumab group and 42% (95% CI 37–46%) in the placebo group. PFS2 was longer in the pembrolizumab group than in the placebo group (HR 0.69, 95% CI 0.57–0.84). PFS2 at 7 years was 61% (95% CI 57–66%) in the pembrolizumab group and 53% (95% CI 49–57%) in the placebo group. **Conclusions.** The seven-year analysis of pembrolizumab's efficacy in the adjuvant setting demonstrated sustained improvements in long-term RFS, DMFS, and PFS2 compared to placebo in patients with resected stage III melanoma.

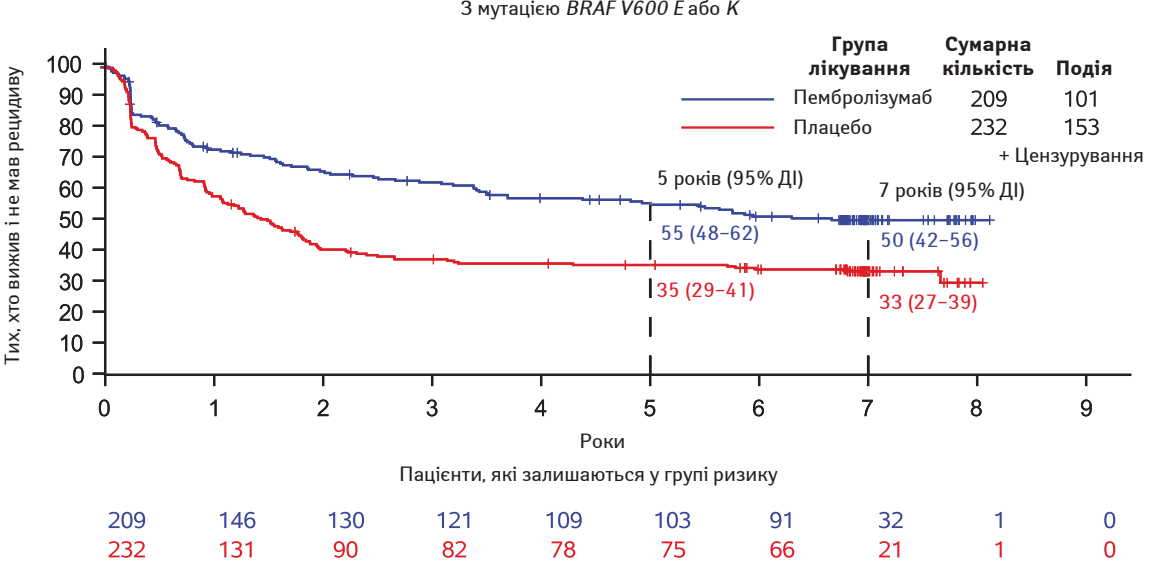
Key words: adjuvant treatment anti-PD1; anti-PDL1; clinical trial; immune checkpoint inhibitors; melanoma; phase 3 of the study; immunotherapy; pembrolizumab.

Ірина Неміш

а



б



в

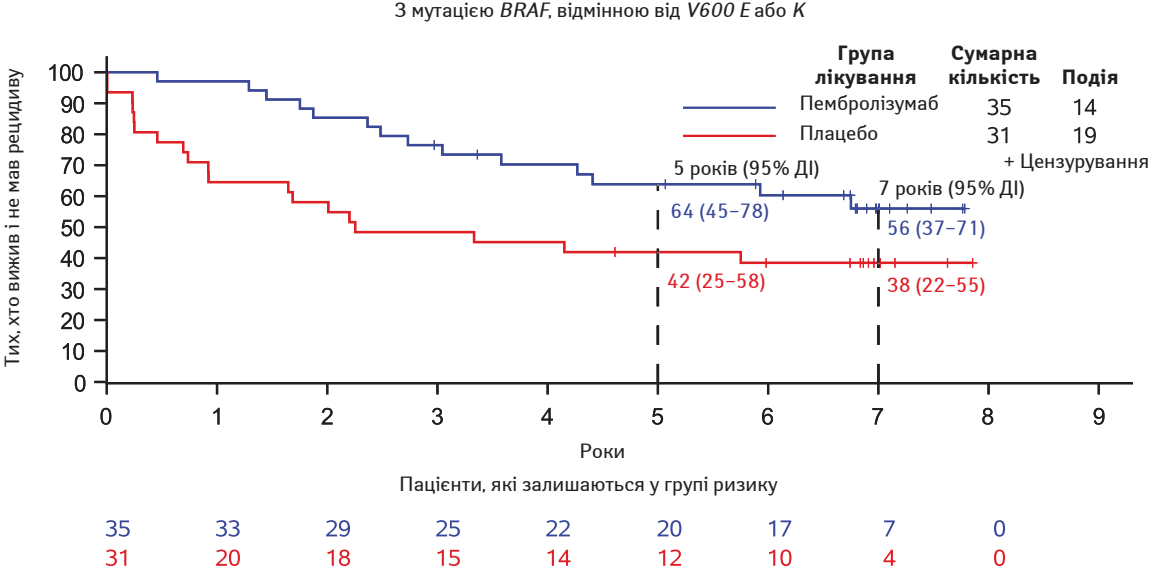


Рис. 4. ВБР залежно від статусу мутації *BRAF*. Оцінки за методом Каплана — Меєра щодо ВБР у пацієнтів без *BRAF*-мутації (а), з мутацією *BRAF* V600 E/К (б) та з мутацією *BRAF*, відмінною від V600 E/К (в)

Довготривале спостереження, повторне лікування та перехресний аналіз застосування пембролізумабу порівняно з плацебо в ад'ювантному режимі при меланомі високого ризику II стадії в дослідженні KEYNOTE-716

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33803

Ад'ювантна терапія пембролізумабом або ніволумабом є стандартом лікування меланоми стадії $\geq$ IIB. У цьому аналізі наводяться оновлені дані дослідження KEYNOTE-716, які охоплюють результати повторного призначення та переходу на пембролізумаб у пацієнтів, які раніше отримували плацебо. У дослідження залучено 976 осіб віком від 12 років з резектованою меланою, яких випадковим чином розподілили в групу прийому пембролізумабу або групу отримання плацебо. При медіані спостереження 52,8 міс застосування пембролізумабу супроводжувалося вищими показниками виживаності без рецидивів (ВБР) та виживаності без віддалених метастазів (ВБВМ) порівняно з плацебо: 71% проти 58% для ВБР і 81% проти 70% для ВБВМ відповідно. Медіани показника виживаності без прогресування / рецидиву 2 (ВБП / ВБР2) не досягнуто в жодній групі (відносний ризик (ВР) 0,75 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,56–1,01)). Серед учасників 9 пацієнтів отримували повторне лікування, а 71 пацієнт перейшов на прийом пембролізумабу після плацебо. У групі повторного лікування випадків рецидиву у осіб з резектабельною меланою не відмічалось, тоді як серед хворих, що перейшли на пембролізумаб, у 41% відмітили рецидиви. Серед пацієнтів з нерезектабельною меланою частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування пембролізумабом становила 0% у групі повторного лікування та 43% — у групі переходу на прийом препарату. Профіль безпеки відповідав попереднім результатам: побічні ефекти (ПЕ) виникли у 67% пацієнтів, що отримували повторне лікування, та у 61% осіб, які перейшли на пембролізумаб. Оновлений аналіз KEYNOTE-716 підтверджує ефективність ад'ювантної терапії пембролізумабом при меланомі IIB / IIC стадії після операції: пембролізумаб сприяв подовженню ВБР і ВБВМ з позитивною динамікою щодо ВБП / ВБР2 при стабільному профілі безпеки.

Ключові слова: меланома; пембролізумаб; білок запрограмованої загибелі клітини 1; імунотерапія; фаза III.

ВСТУП

Ад'ювантна терапія із застосуванням блокатора PD-1 пембролізумабу або ніволумабу є поточним стандартом лікування меланоми стадії $\geq$ IIB [1]. У III фазі дослідження KEYNOTE-716 виявлено, що пембролізумаб в ад'ювантному режимі забезпечує вищі клінічні результати порівняно з плацебо у пацієнтів із меланою стадії IIB або IIC [2–3]. Так, у групі пембролізумабу не досягнуто медіани ВБР (ВР=0,65; 95% ДІ 0,46–0,92; $p=0,0066$) і ВБВМ (ВР=0,64; 95% ДІ 0,47–0,88; $p=0,0029$). Крім того, застосування пембролізумабу характеризувалося прийнятним профілем безпеки для пацієнтів. У цьому аналізі наводяться оновлені дані дослідження KEYNOTE-716, які охоплюють результати повторного призначення та переходу на пембролізумаб у хворих, які раніше отримували плацебо.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

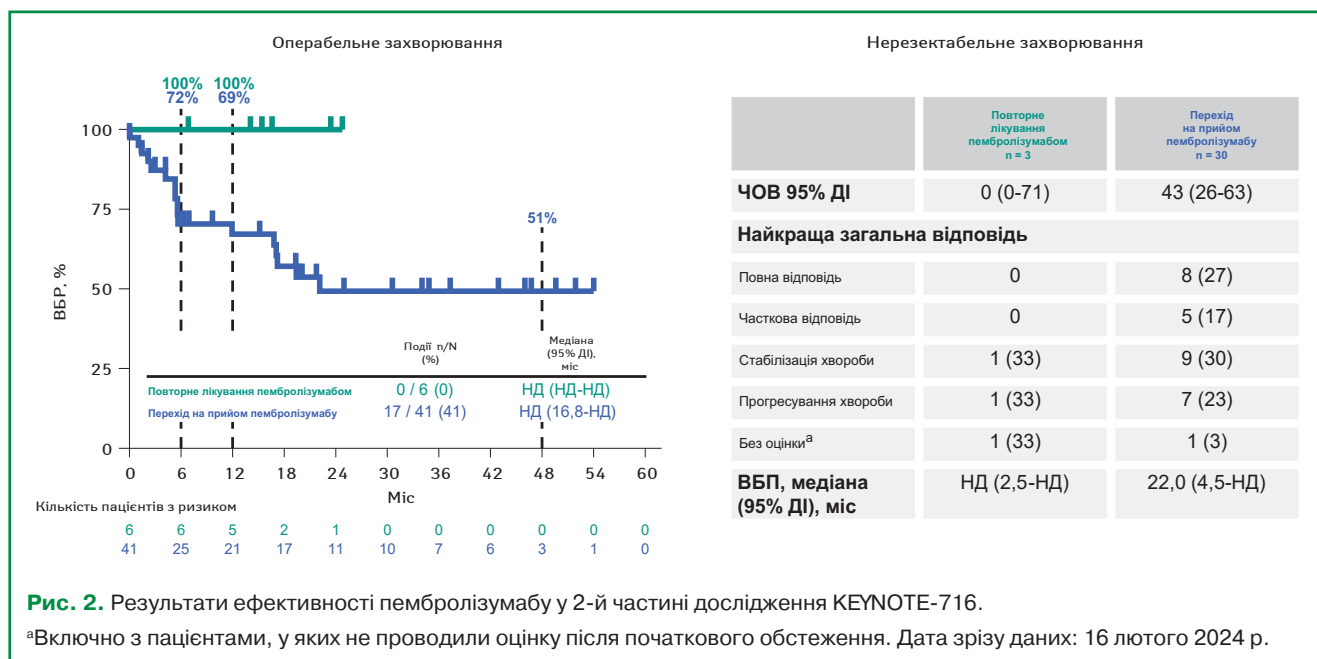
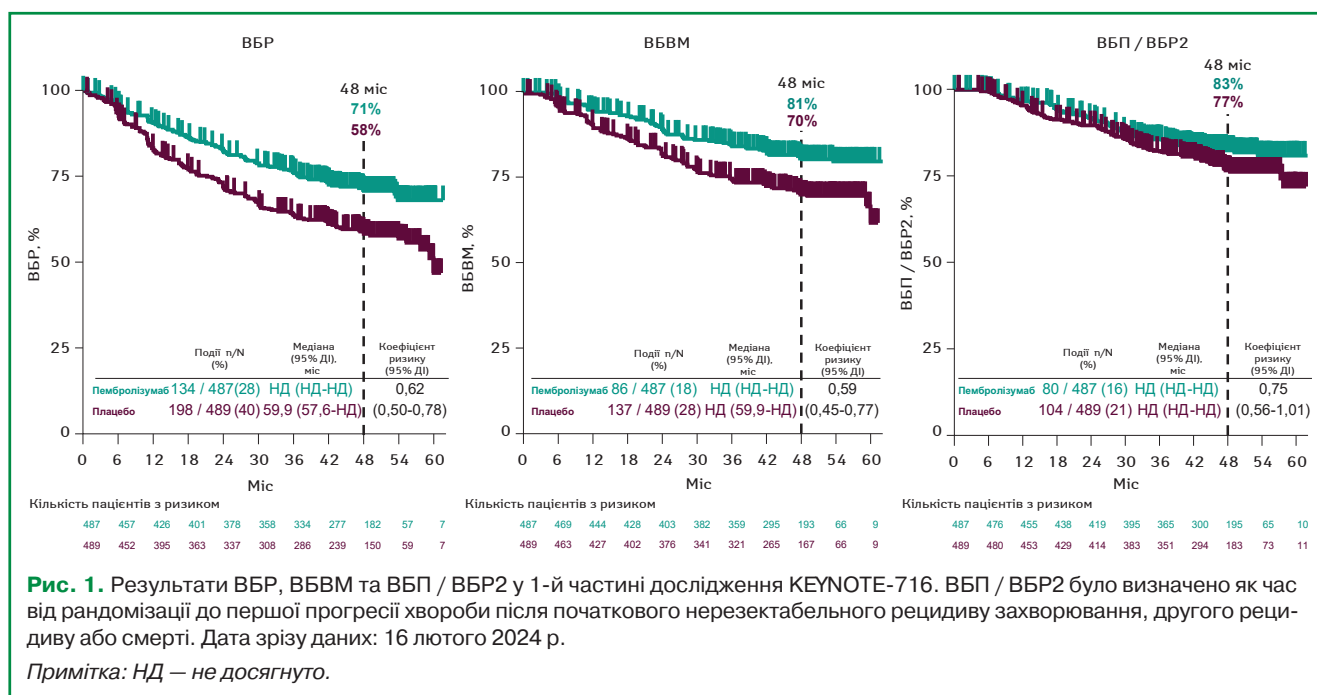
Дослідженням KEYNOTE-716 (NCT03553836) охоплено пацієнтів ($n=976$) віком від 12 років із гістологічно підтвердженою меланою шкіри стадії IIB або IIC (за класифікацією Американського об'єднаного онкологічного комітету (American Joint Committee on Cancer — AJCC), 8-ме видання, 2017 р., які пройшли хірургічне лікування. Хворі мали функціональний статус 0 або 1 за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) та не отримували системну чи променеву терапію в минулому.

Медіана часу від рандомізації до дати завершення збору даних становила 52,8 міс (діапазон 39,4–64,8). Пацієнтів віком ≥ 12 років із резектованою меланою стадії IIB або IIC випадково розподілено у співвідношенні 1:1 для отримання пембролізумабу 200 мг (у дозі 2 мг/кг маси тіла, проте не більше 200 мг для осіб віком < 18 років) ($n=487$) або плацебо внутрішньовенно кожні 3 тиж протягом не більше 17 циклів (приблизно 1 рік) ($n=489$). Лікування припиняли в разі неприйнятної токсичності, прогресування захворювання або рішення пацієнта / лікаря. Основною кінцевою точкою була ВБР за критеріями оцінки відповіді у пацієнтів із солідними пухлинами

RECIST 1.1 (за оцінкою дослідника), вторинними кінцевими точками — ВБВМ, загальна виживаність (ЗВ) та безпека. Дослідницькою точкою була ВБП / ВБР2 за RECIST 1.1 за оцінкою дослідника, яка визначалася як період часу від рандомізації до першого прогресування захворювання після первинного неоперабельного рецидиву онкопатології, другого рецидиву або смерті. Пацієнти могли перейти на повторне лікування або на терапію пембролізумабом за наступних умов: рецидив хвороби через ≥ 6 міс після завершення 17 циклів пембролізумабу або рецидив при будь-якій кількості циклів плацебо за відсутності затримок у лікуванні > 12 тиж і після повного видалення ураження або біопсії нерезектабельного чи метастатичного захворювання. Хворі могли отримувати (нео-) ад'ювантну променеву терапію і мали відповідати функціональному статусу за шкалою ECOG 0–2 (в учасників віком ≥ 18 років). Медіана часу від 1-ї дози повторного лікування пембролізумабом до дати завершення збору даних становила 21,9 міс (діапазон 7,2–35,8), а для пацієнтів, які перейшли на пембролізумаб, цей показник становив 36,9 міс (діапазон 0,3–59,0). Хворі, які відповідали цим критеріям, могли перейти на прийом пембролізумабу в 2-й частині дослідження (у дозі 2 мг/кг маси тіла, проте не більше 200 мг для пацієнтів віком < 18 років) внутрішньовенно кожні 3 тиж протягом не більше 17 циклів для резектабельного та до 35 циклів для неоперабельного захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При медіані спостереження 52,8 міс застосування пембролізумабу супроводжувалося подовженням ВБР (рівень 48-місячної ВБР становив 71% у групі пембролізумабу та 58% у групі плацебо) (ВР=0,62 (95% ДІ 0,50–0,78)) та ВБВМ (рівень 48-місячної ВБВМ становив 81% та 70% у групі прийому препарату та плацебо відповідно) (ВР=0,59 (95% ДІ 0,45–0,77)). При цьому медіани ВБП / ВБР2 не досягнуто в жодній групі (ВР=0,75 (95% ДІ 0,56–1,01)) (рис. 1). У дослідженні також оцінено кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT)



для запобігання одному випадку рецидиву чи розвитку метастазів: для ВБР NNT становив 5,3, а для ВБВМ — 7,8, що демонструє, скільки хворих потрібно пролікувати для отримання позитивного ефекту за обмежений час виживаності. Загалом 9 осіб отримали повторне лікування (6 — з резектабельною меланою і 3 — з нерезектабельною), а 71 пацієнт (41 — з резектабельною та 30 — з нерезектабельною меланою) перейшли на терапію пембролізумабом. Середній термін спостереження для 2-ї частини становив 35,2 міс. У осіб з резектабельною меланою, що отримували повторне лікування, не спостерігалось випадків рецидиву (0 з 6 пацієнтів), тоді як у 41% хворих, які перейшли на пембролізумаб (17 із 41), відмічалися рецидиви. Серед осіб з нерезектабельним захворюванням ЧОВ на лікування становила 0% (0 / 3; 95% ДІ 0–71) у групі повторного лікування і 43% (13 / 30; 95% ДІ 26–63) у групі переходу на прийом пембролізумабу. У 33% (1 / 3) повторно пролікованих пацієнтів і 47% (14 / 30) пацієнтів, які перейшли на пембролізумаб, зафіксовано випадки прогресування (медіана ВБП становила НД та 22 міс відповідно

в обох групах) (рис. 2). Профіль безпеки у 1-й частині відповідав попереднім даним. У 2-й частині ПЕ, пов'язані з лікуванням, виявлені у 67% повторно пролікованих пацієнтів та 61% хворих у групі переходу (ПЕ III / IV ступенів у 11% та 10% відповідно; ПЕ V ступеня не фіксувалися). Імуноопосередковані ПЕ або реакції на інфузію виникали у 0% осіб групи повторного лікування і у 30% у групі переходу на пембролізумаб (ПЕ III / IV ступенів у 0 і 6% відповідно; ПЕ V ступеня не відмічалися в жодній з груп).

ВИСНОВКИ

Результати оновленого аналізу дослідження KEYNOTE-716 продовжують підтримувати проведення ад'ювантної терапії пембролізумабом для лікування меланоми стадії ІІВ або ІІС після хірургічного лікування. Після більш ніж 4 років спостереження пембролізумаб сприяв подовженню ВБР та ВБВМ порівняно з плацебо, а також відмічалася позитивна тенденція щодо ВБП / ВБР2. Не виявлено також нових сигналів щодо безпеки при повторному застосуванні

пембролізумабу або переході на нього. У показниках NNT встановлено підвищення порівняно з попередніми даними (NNT для ВБР — 5,3 (оцінка за загальною площею під кривою Каплана — Меєра (RMST) до 60 місяців) проти 12,5 (на 24 міс, метод оцінки не уточнено); для ВБВМ — 7,8 проти 16,7) [4]. Дані щодо оцінки ЗВ ще недостатні й будуть повідомлені в майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., & Ascierto, P. A.; ESMO Guidelines Committee. (2019). Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 30(12), 1884–1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411.
2. Long, G. V., Luke, J. J., Khattak, M. A., Merino, L. de la C., Del Vecchio, M., Rutkowski P., ... Ascierto, P. A. (2022) Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 23(11), 1378–1388. doi: 10.1016/S1473-2045(22)00559-9.
3. Luke, J. J., Rutkowski, P., Queirolo, P., Merino, C., Del Vecchio, M., Rutkowski, P., ... Long, G. V. (2022). Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.*, 399(10336), 1718–1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
4. Chen, L. N., & Carvajal, R. D. (2023). Considerations for adjuvant immunotherapy in stage II melanoma: KEYNOTE-716 and beyond. *Ann. Transl. Med.*, 11(10), 368. doi: 10.21037/atm-23-839.

Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716

Adjuvant therapy with pembrolizumab or nivolumab is the standard treatment for stage IIB or higher melanoma. This analysis presents updated data from the KEYNOTE-716 study, including the outcomes of re-treatment and crossover to pembrolizumab in patients who previously received a placebo.

The study involved 976 patients aged 12 years and older with resected melanoma, who were randomly assigned to either the pembrolizumab group or the placebo group. With a median follow-up of 52.8 months, pembrolizumab use was associated with better recurrence-free survival (RFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) compared to placebo: 71% vs 58% for RFS and 81% vs 70% for DMFS, respectively. The median progression-free survival/recurrence-free survival 2 (PFS/RFS2) was not reached in either group (hazard ratio (HR) 0.75; 95% confidence interval (CI): 0.56–1.01).

Among participants, 9 patients received re-treatment, and 71 patients switched to pembrolizumab after placebo. In the re-treatment group, no cases of recurrence were observed among patients with resectable melanoma, whereas among those who switched to pembrolizumab, 41% experienced recurrences. In patients with unresectable melanoma, the objective response rate to pembrolizumab was 0% in the re-treatment group and 43% in the crossover group.

The safety profile was consistent with previous findings: adverse events (AEs) occurred in 67% of re-treated patients and in 61% of those who switched to pembrolizumab. The updated KEYNOTE-716 analysis confirms the efficacy of adjuvant pembrolizumab therapy for stage IIB/IIC melanoma after surgery, with pembrolizumab contributing to extended RFS and DMFS, showing positive PFS/RFS2 dynamics and maintaining a stable safety profile.

Key words: melanoma; pembrolizumab; programmed cell death protein 1; immunotherapy; phase III.

Irina Hemiu

Переваги та ризики застосування інгібіторів CDK4/6, зокрема палбоциклібу, у першій лінії терапії HR+ метастатичного раку молочної залози

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33705

Рак молочної залози (PMЗ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням у жінок і провідною причиною смертності, а гормон-рецептор-позитивний (HR+) PMЗ є одним із найпоширеніших підтипів. Ендокринна терапія (ЕТ), зокрема на основі інгібіторів ароматази (ІА), є стандартом лікування HR+ PMЗ, але її ефективність обмежується розвитком резистентності до терапії. Інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) 4/6, такі як палбоцикліб, значно розширили можливості лікування HR+ PMЗ, зупиняючи клітинний цикл пухлинних клітин на фазі G1. Палбоцикліб у комбінації з ІА або фулвестрантом зумовлює значне підвищення виживаності без прогресування (ВБП), перевищуючи ефективність монотерапії ЕТ у постменопаузальних і пременопаузальних жінок. Проте комбінована терапія асоціюється з підвищеним ризиком токсичності, зокрема нейтропенії III–IV ступенів, що потребує ретельного моніторингу та корекції дози. Серії досліджень PALOMA підтверджують ефективність палбоциклібу для різних груп пацієнтів із HR+/HER2– метастатичним PMЗ, а його застосування рекомендоване в міжнародних клінічних протоколах (Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Американської спільноти клінічних онкологів (American Society of Clinical Oncology — ASCO)). Палбоцикліб у першій лінії терапії є ефективним вибором для довготривалого контролю за захворюванням, підвищення якості життя та управління ендокринною резистентністю. Водночас персоналізований підхід до терапії є ключовим для забезпечення балансу між клінічною ефективністю та безпекою лікування.

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

338

PMЗ є найбільш часто діагностованим новоутворенням у всьому світі та основною причиною смертності жінок від онкологічних захворювань [1]. Статус рецепторів PMЗ впливає на лікування та прогноз онкопатології, а також на експресію певних генів, що пов'язано з прогнозом різних підтипів PMЗ, серед яких одним із найпоширеніших є HR+ PMЗ. Стандартним методом лікування HR+ PMЗ є ЕТ на основі ІА, проте внаслідок прогресування хвороби через розвиток резистентності до терапії фіксуються труднощі в подальшому лікуванні. Значним проривом у терапії HR+ PMЗ стала поява CDK 4/6, які зумовлюють проти-пухлинну активність, сприяючи зупинці клітин у фазі G1. Останніми роками кілька інгібіторів CDK схвалено для лікування жінок із метастатичним HR+ PMЗ. До рекомендованих препаратів належать палбоцикліб, рибоцикліб, абемацикліб. У китайських настановах зазначається про те, що на ранніх етапах HR+ прогресуючого PMЗ рекомендовано поєднувати CDK4/6-інгібітори з ІА. Дані мережевого метааналізу (NMA) також підтверджують ефективність додавання інгібіторів CDK4/6 до ЕТ [2]. Проте необхідно чітко оцінити переваги та ризики комбінованого застосування інгібіторів CDK 4/6 з ЕТ при HR+ PMЗ.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ CDK4/6 ТА ЕТ ПОРІВНЯНО З МОНОТЕРАПІЄЮ ЕТ У ПАЦІЄНТОК ІЗ HR+ PMЗ

У систематичному огляді та метааналізі С. Messina та співавт. (2018) проведено оцінку ефективності комбінованого застосування інгібіторів CDK4/6 та ЕТ порівняно з монотерапією ЕТ у осіб із HR+ PMЗ. Встановлено, що додавання інгібіторів CDK4/6 до ЕТ у хворих, чутливих до ЕТ (коефіцієнт ризику (КР) = 0,55; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50–0,62), або у пацієнтів, резистентних до ЕТ (КР=0,51; 95% ДІ 0,43–0,61), супроводжувалося значним підвищенням ВБП при метастатичному HR+ PMЗ незалежно від менопаузального статусу та місця метастазування. Крім того, застосування інгібіторів CDK4/6 поєднано з ЕТ суттєво підвищило частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) у осіб, чутливих до ЕТ (ЧОВ=0,62; 95% ДІ 0,52–0,73), або хворих, резистентних до ЕТ (ЧОВ=0,33; 95% ДІ 0,24–0,47). Проте лікування інгібіторами CDK4/6 поєднано з ЕТ асоціювалося з вищим ризиком роз-

витку побічних ефектів (ПЕ) III–IV ступенів, які відмічалися у 71,2% усіх пацієнток з комбінованим застосуванням інгібіторів CDK4/6 з ЕТ та у 23,3% групи прийому тільки ЕТ. Найбільш поширеним ускладненням була нейтропенія. Тобто в результатах дослідження підтверджено ефективність інгібіторів CDK4/6 поєднано з ЕТ у осіб із HR+ PMЗ, хоча ризик токсичності залишається суттєвим фактором при виборі цієї терапії [1]. У метааналізі F. Schettini та співавт. (2020) зафіксовано, що комбінації інгібіторів CDK4/6 та ЕТ порівняно з використанням тільки ЕТ забезпечують підвищення загальної виживаності (ЗВ) незалежно від віку, менопаузального статусу, ендокринної чутливості та вісцерального ураження, тому їм слід віддавати перевагу як початковій терапії замість ендокринної монотерапії [3].

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ З ІНГІБІТОРІВ CDK4/6 (ПАЛБОЦИКЛІБУ, РИБОЦИКЛІБУ, АБЕМАЦИКЛІБУ) У КОМБІНАЦІЇ З ЕТ У ПАЦІЄНТІВ З HR+/HER2– МЕТАСТАТИЧНИМ АБО ПРОГРЕСУЮЧИМ PMЗ

Y. Liu та співавт. (2023) описують дані мережевого метааналізу порівняльної оцінки ефективності та безпеки комбінацій, що включають 3 інгібітори CDK4/6 (палбоцикліб, рибоцикліб, абемацикліб), і ЕТ у пацієнтів з HR+/HER2– метастатичним або прогресуючим PMЗ. Встановлено, що усі комбінації значно підвищували ВБП порівняно з монотерапією ІА або фулвестрантом. Проте застосування палбоциклібу із фулвестрантом порівняно з іншими інгібіторами CDK4/6 (рибоциклібу, абемациклібу) супроводжувалося найвищою ймовірністю отримання переваг щодо показника ВБП (37,65%), тоді як застосування палбоциклібу з ІА поступалося іншими комбінаціями щодо підвищення показника ЗВ. Крім того, застосування палбоциклібу в комбінації з ІА або фулвестрантом асоціювалося з найвищим ризиком ПЕ III–IV ступенів, включно з нейтропенією. Однак у цьому дослідженні незрозуміло, чи отримували пацієнти лікування першої лінії, що певною мірою вплине на результати у хворих, які раніше не отримували терапії [4]. У дослідженні X. Guan та співавт. (2023) наводяться дані систематичного огляду та метааналізу ефективності та безпеки інгібіторів CDK4/6 у лікуванні першої лінії HR+ по-

ширеного РМЗ. Зафіксовано, що застосування абемациклібу супроводжувалося найбільшою користю (показник років без прогресування (Progression-free life years — PFLYs) становив 3,059), при цьому рибозицикліб і палбоцикліб зумовили дещо гірші результати (показник PFLYs становив 2,636 та 2,302 відповідно), ніж в абемациклібу, але значно кращі, ніж при монотерапії ІА (показник PFLYs становив 2,047). Найкращі результати ЗВ відмічалися при застосуванні рибозициклібу (показник років життя (life years — LYs) становив 6,543), при цьому палбоцикліб посідав 2-ге місце (показник LYs становив 6,351), випереджаючи результати застосування абемациклібу (показник LYs становив 6,275) і ІА (показник LYs становив 6,016). При оцінці безпеки застосування інгібіторів CDK4/6 встановлено, що загальний ризик для всіх інгібіторів CDK4/6 був підвищений (KP=9,84; 95% ДІ 8,13–11,95), особливо при застосуванні палбоциклібу (KP=14,04; 95% ДІ 10,52–18,90), при цьому гематологічна токсичність була найбільш виражена при застосуванні палбоциклібу і рибозициклібу. Серед ПЕ найчастіше траплялися нейтропенія (KP=105,53; 95% ДІ 65,24–183,09) і лейкопенія (KP=46,25; 95% ДІ 23,20–110,94). Тобто палбоцикліб залишається ефективним варіантом для пацієнтів із HR+/HER2– РМЗ, особливо у комбінаціях з фулвестрантом. Однак підвищений ризик ПЕ потребує індивідуального підходу до вибору терапії [2].

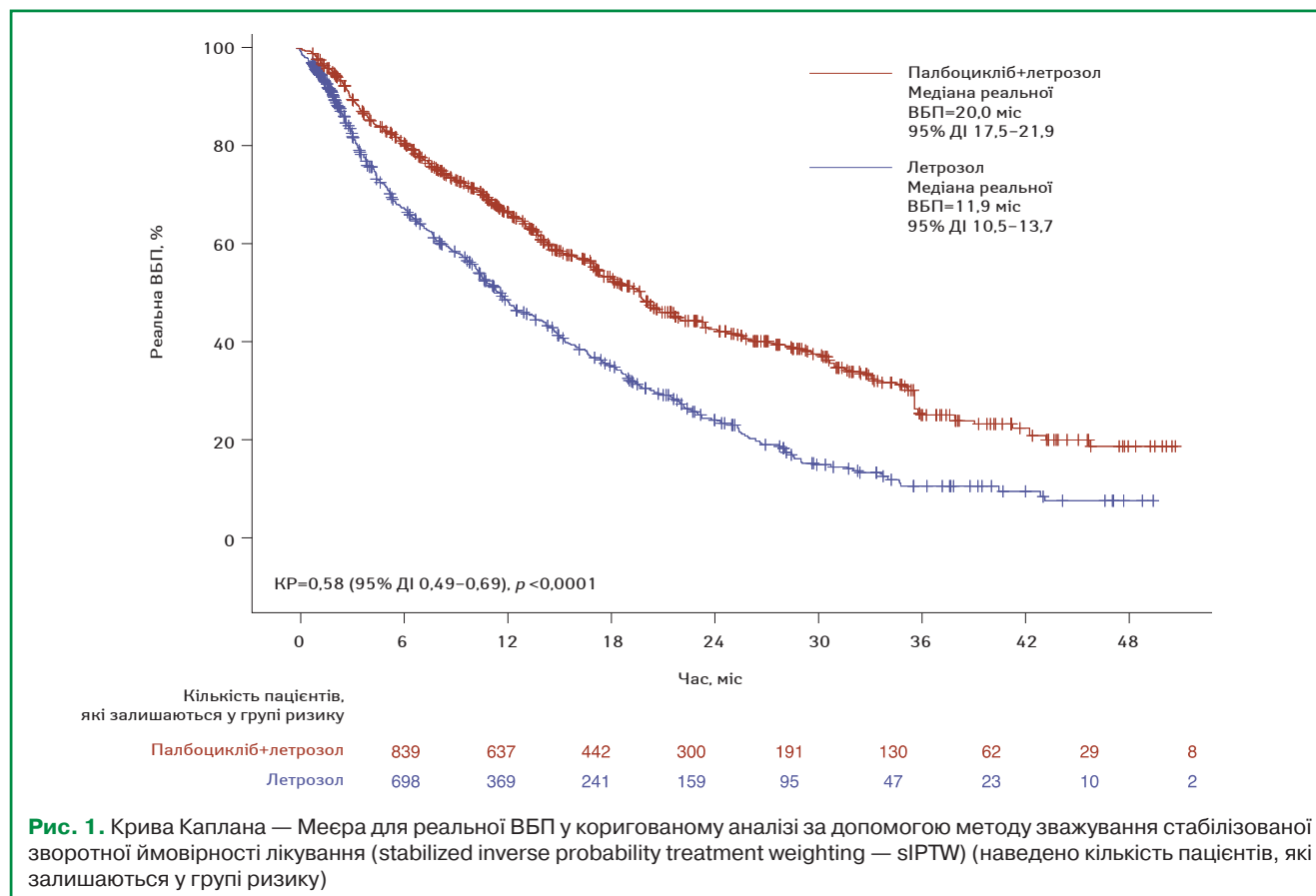
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ПАЛБОЦИКЛІБУ В СЕРІЇ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Палбоцикліб, перший у своєму класі інгібітор CDK4/6, схвалений для лікування HR+/HER2– метастатичного РМЗ у комбінації з ІА або фулвестрантом. Схвалення палбоциклібу в США Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (Food and Drug Administration — FDA) (ґрунтувалося на результатах 3 основних клінічних досліджень: PALOMA-1, PALOMA-2, в яких оцінювали застосування палбоциклібу в комбінації з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом або плацебо

поєднано з летрозолом як початкове лікування для жінок у період постменопаузи на пізніх стадіях, та PALOMA-3, в якому оцінювали ефективність комбінованого лікування палбоциклібом з фулвестрантом порівняно з монотерапією фулвестрантом у жінок у період пре- чи постменопаузи, у яких відмічалася прогресування хвороби після ЕТ. Крім того, сучасні дані наукової літератури наводять результати порівняльної ефективності палбоциклібу поєднано з летрозолом порівняно з монотерапією летрозолом при HR+/HER2– метастатичному РМЗ в умовах реальної клінічної практики. У реальному клінічному аналізі застосування палбоциклібу в комбінації з ІА зумовлювало значно вищу медіану ВБП (20 міс) порівняно з монотерапією ІА (11,9 міс, KP=0,58; 95% ДІ 0,49–0,69; $p < 0,0001$) (рис. 1). Це свідчить про значне зниження ризику прогресування захворювання у пацієнок з HR+/HER2– метастатичним РМЗ при застосуванні палбоциклібу в комбінації з ІА. Медіани ЗВ не досягнуто в групі палбоциклібу поєднано з летрозолом, вона становила 43,1 міс у групі застосування тільки летрозолу (KP=0,66; 95% ДІ 0,53–0,82; $p = 0,0002$) (рис. 2). Незважаючи на те що результати досліджень PALOMA демонструють ефективність палбоциклібу серед пацієнтів, які відповідали критеріям включення та виключення з дослідження, реальні докази ефективності палбоциклібу надають додаткову підтримку для ухвалення клінічних рішень у хворих, які виявляються в рутинній клінічній практиці [5].

ПАЛБОЦИКЛІБ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

У клінічних практичних рекомендаціях ESMO щодо діагностики, визначення стадії та лікування пацієнтів з метастатичним РМЗ 2021 р. зазначається про те, що інгібітори CDK4/6 у комбінації з ЕТ є стандартом терапії першої лінії HR-позитивного, HER2-негативного метастатичного РМЗ, оскільки застосування такої комбінації препаратів супроводжувалося підвищенням ВБП, ЗВ та характеризувалося сприятливим профілем безпеки. Ця комбінація рекомендована



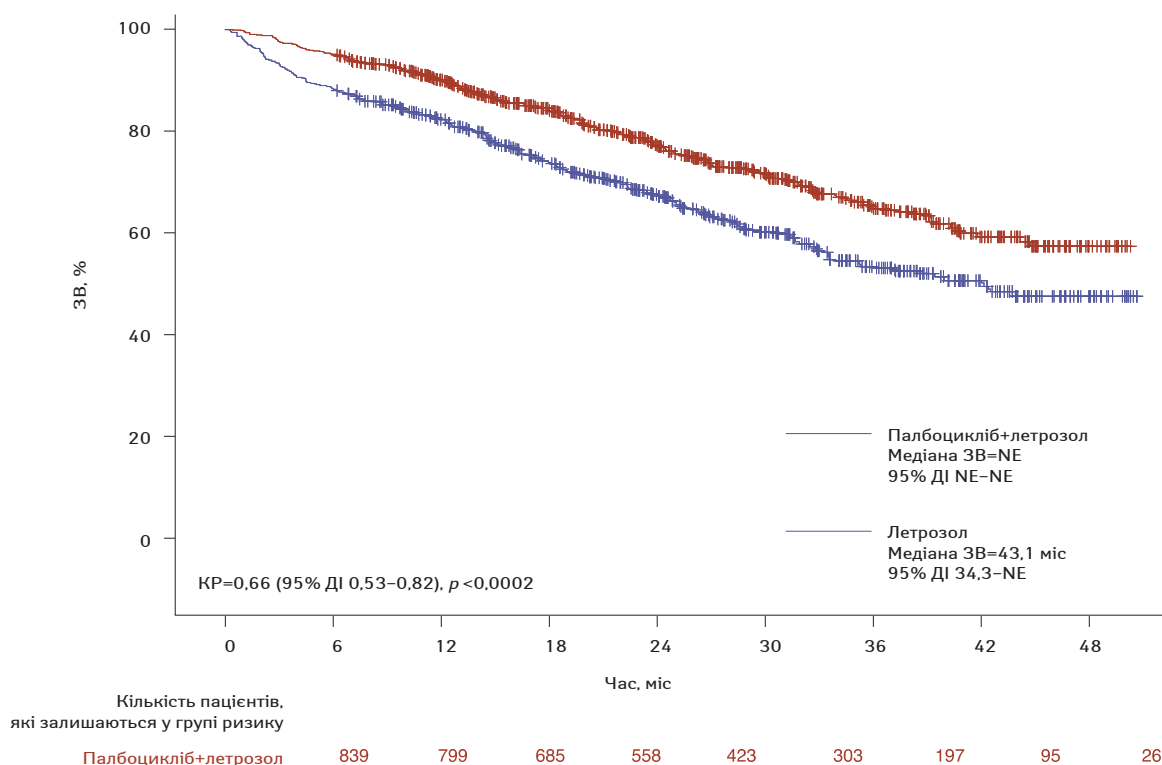


Рис. 2. Крива Каплана — Меєра для реальної ЗВ у коригованому аналізі за допомогою методу sIPTW (наведено кількість пацієнтів, які залишаються у групі ризику)

Примітка: NE — не піддається оцінці.

як альтернатива хіміотерапії через більш низьку токсичність та аналогічну або вищу ефективність. Для пацієнтів, які не рецидивували на ІА або упродовж 12 міс після завершення ад'ювантної терапії ІА, рекомендовано призначати комбінацію інгібітора CDK4/6 з ІА. Для пацієнтів, в яких відмічався рецидив на ІА або протягом 12 міс після завершення ад'ювантної терапії, рекомендовано застосовувати комбінацію інгібітора CDK4/6 з фулвестрантом. Інгібітори CDK4/6 ефективні у випадках первинної чи вторинної ендокринної резистентності, при рецидивах або *de novo* метастатичному РМЗ у жінок у період пре-та постменопаузи. ЕТ без інгібіторів CDK4/6 слід розглядати лише для пацієнтів із серйозними супутніми захворюваннями або низьким показником працездатності, який унеможливує проведення комбінованої терапії [6].

У 5-му міжнародному узгодженому керівництві Європейська школа онкології (European School of Oncology — ESO) — ESMO для поширеного РМЗ 2020 р. зазначається, що використання інгібітора CDK4/6 поєднано з ЕТ для хворих з поширеним РМЗ, а саме палбоциклібу з фулвестрантом у другій лінії супроводжувалося підвищенням якості життя пацієнтів (оцінка ESMO — величини шкали клінічної користі (Magnitude of Clinical Benefit Scale — MCBS) v1.1: 4) [7]. Згідно з Клінічними практичними настановами NCCN (версія 4.2024), рекомендованою схемою системної терапії HR+ рецидивного нерезектабельного (локального чи регіонарного) або IV стадії РМЗ у фазі постменопаузи є палбоцикліб у комбінації з ІА [8]. У настановах ASCO 2024 р. зазначається про те, що ІА поєднано з інгібітором CDK4/6 рекомендований для осіб із HR-позитивним РМЗ із прогресуванням захворювання, які знаходяться в періоді постменопаузи [9]. У настановах Німецької програми рекомендацій в онкології щодо раннього виявлення, діагностики, лікування та спостереження хворих на РМЗ 2021 р. зазначається, що ЕТ поєднано з таргетною терапією (наприклад палбоцикліб + ІА) рекомендована для пацієток у період постменопаузи з HR+, HER2— статусом. При цьому комбінація палбоциклібу та ІА рекомендована, якщо раніше ці препарати не застосовували [10].

Отже, палбоцикліб у комбінації з ІА є стандартом терапії першої лінії для HR+, HER2— метастатичного РМЗ у пацієток у період постменопаузи. Терапія спрямована на ефективний контроль захворювання із мінімальною токсичністю.

Проте на шляху застосування інгібіторів CDK4/6 лікарі неодноразово стикаються з розвитком ПЕ. Одним з найпоширеніших ПЕ III—IV ступенів є нейтропенія. У дослідженні W. Wang та співавт. (2024) зазначається про те, що одним зі шляхів зменшення вираженості ПЕ є коригування дози, що є особливо актуальним при розвитку нейтропенії. Крім того, часто для того, щоб зменшити вираженість ПЕ, рекомендовано доповнювати системну терапію місцевим лікуванням, яке включає хірургічне втручання, променеви терапію, радіочастотну абляцію та інтервенційну терапію. Оскільки відповідне місцеве лікування має потенціал для зменшення вираженості болю у пацієнтів, ефективного лікування потенційно небезпечних для життя ускладнень і надає хворим можливість пройти додаткові цикли системної терапії. Крім того, важливим у контролі розвитку ПЕ є постійний моніторинг показників крові, що дозволить визначити зміни на ранньому етапі та вжити відповідних заходів з його корекції [11].

Тобто палбоцикліб у комбінації з ІА або фулвестрантом є універсальним і ефективним підходом у терапії метастатичного РМЗ. Персоналізація лікування базується на характеристиках пацієток, таких як чутливість до ЕТ, менопаузальний статус, супутні захворювання та переносимість лікування. Цей підхід дозволяє оптимізувати баланс між ефективністю терапії та ризиком ПЕ, забезпечуючи найкращі результати для кожної категорії хворих.

Так, серії клінічних досліджень свідчать про те, що палбоцикліб у комбінації з ІА або фулвестрантом є ефективним стандартом терапії першої лінії для HR+/HER2— метастатичного РМЗ, забезпечуючи тривалий контроль захворювання і підвищення якості життя. Проте підвищений ризик токсичності потребує ретельного моніторингу стану пацієток і індивідуального підходу до вибору схеми лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Messina, C., Cattrini, C., Buzzatti, G., Cerbone, L., Zanardi, E., Messina, M., & Boccardo, F. (2018). CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 172(1), 9–21. doi: 10.1007/s10549-018-4901-0.
2. Guan, X., Li, M., Ji, X., Wang, Y., & Tian, L. (2024). Confirming the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+ advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1369420. doi: 10.3389/fphar.2024.1369420.
3. Schettini, F., Giudici, F., Giuliano, M., Cristofanilli, M., Arpino, G., Del Mastro, L., ... Generali, D. (2020). Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(11), 1089–1097. doi: 10.1093/jnci/djaa071.
4. Liu, Y., Wu, J., Ji, Z., Chen, L., Zou, J., Zheng, J., ... Li, Z. (2023). Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2– metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis. *BMC Cancer*, 23, 816. doi: 10.1186/s12885-023-11322-2.
5. DeMichele, A., Cristofanilli, M., Brufsky, A., Liu, X., Mardekian, J., McRoy, L., ... Finn, R. S. (2021). Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2– metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Research*, 23, 37. doi: 10.1186/s13058-021-01409-8.
6. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortés, J., de Azambuja, E., DeMichele A., ... ESMO Guidelines Committee (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32(12), 1475–1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
7. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... Winer, E. P. (2020). 5th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31(12), 1623–1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
8. Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Abramson, V., Aft, R., Agnese, D., ... Kumar, R. (2024). Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 22(5), 331–357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035.
9. Al Sukhun, S., Temin, S., Barrios, C. H., Antone, N. Z., Guerra, Y. C., Chavez-MacGregor, M., ... Arun, B. K. (2024). Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*, 10, e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.
10. German Guideline Program in Oncology (GGPO). Evidence-based Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer (2021). Retrieved from www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/S3_Guideline_Breast_Cancer.pdf.
11. Wang, W., Lei, W., Fang, Z., Jiang, R., & Wang, X. (2024). Efficacy, safety, and predictive model of Palbociclib in the treatment of HR-positive and HER2-negative metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, 24, 1. doi: 10.1186/s12885-023-11764-8.

Advantages and risks of using CDK4/6 inhibitors, including palbociclib, in first-line therapy for HR+ metastatic breast cancer

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common oncological disease in women and a leading cause of mortality, with hormone receptor-positive (HR+) BC being one of the most prevalent subtypes. Endocrine therapy (ET), particularly with aromatase inhibitors (AIs), is the standard treatment for HR+ BC, but its effectiveness is limited by the development of resistance. Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors, such as palbociclib, have significantly expanded the treatment options for HR+ BC by halting the tumor cell cycle at the G1 phase. Palbociclib, in combination with AIs or fulvestrant, demonstrates substantial improvement in progression-free survival (PFS), outperforming ET monotherapy in postmenopausal and premenopausal women. However, combined therapy is associated with an increased risk of toxicity, particularly grade III–VI neutropenia, necessitating careful monitoring and dose adjustments. The PALOMA trials confirm the efficacy of palbociclib for various patient groups with HR+/HER2– metastatic BC, and its use is recommended in international clinical guidelines (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO)). Palbociclib in first-line therapy is an effective choice for long-term disease control, improved quality of life, and management of endocrine resistance. At the same time, a personalized approach to therapy is essential to ensure a balance between clinical efficacy and treatment safety.

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

Використання штучного інтелекту в медицині, хірургії, стоматології, онкології

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

Одержано 20.11.2024

Прийнято до друку 27.11.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33692

Вступ. Останніми роками суттєво підвищився інтерес до технологій штучного інтелекту (ШІ) та їх застосування в медичній практиці. Алгоритми ШІ, а саме машинне (МН) та глибинне навчання (ГН), а також згорткові нейронні мережі (ЗНМ) мають великі перспективи в галузі медичної візуалізації: від розпізнавання, обробки та реконструкції зображень до автоматизованого аналізу та класифікації. Зокрема, вони роблять великий внесок у дисципліни, які значною мірою покладаються на зображення. Метою роботи став систематичний огляд сучасної медичної літератури щодо використання ШІ в хірургії, стоматології та онкології. **Матеріали та методи.** У роботі використано дані медичної бази MEDLINE за пошуковими критеріями, які включали слова «штучний інтелект», «хірургія», «стоматологія», «онкологія». **Результати.** Наука про хірургічні дані (Surgical Data Science — SDS) має за мету підвищення якості інтервенційної медичної допомоги та її цінності шляхом збору, організації, обробки і моделювання даних. У сучасних дослідженнях встановлено можливість і достовірність алгоритмів МН для раннього прогнозування інтраопераційних ускладнень. Щодо застосування ШІ в стоматології визначено, що він може автоматично виявляти і класифікувати зубні реставрації на панорамних рентгенівських знімках, а також допомагати у виявленні стоматологічних та щелепно-лицевих патологічних станів, таких як пародонтоз, карієс коренів, ураження кісткової тканини, вади обличчя тощо. У галузі онкології моделі ШІ, якщо їх ефективність буде підтверджено в проспективних дослідженнях, можуть відігравати важливу роль у ранньому виявленні та класифікації раку, тим більше, що їх ефективність порівнянна, якщо не ліпша, ніж у експертів у цій галузі. **Висновки.** ШІ розширює свою наявність у клінічних системах, починаючи від баз даних і закінчуючи інтраопераційним відеоаналізом. У нинішніх дослідженнях щодо використання ШІ в медичній галузі доведено, що нейронні мережі працювали так само, як і спеціалісти-експерти, але з більшою точністю і акуратністю. У деяких дослідженнях моделі ШІ навіть перевершили фахівців. Отже, сучасний ШІ чудово вміє використовувати структуровані знання та отримувати розуміння з величезних обсягів даних, але він не здатний створювати асоціації, як це робить людський мозок, і лише частково здатний ухвалювати складні рішення в клінічній ситуації.

Ключові слова: штучний інтелект; машинне навчання; глибинне навчання; хірургія; стоматологія; онкологія.

ВСТУП

ШІ — це тип цифрової комп'ютерної системи, яка аналогічно з людським мозком обробляє інформацію. Обговорюючи поняття ШІ та його підмножин, важливо уточнити, що ШІ, МН і ГН — це дисципліни, які перетинаються [1]. Насправді МН використовує комп'ютерні алгоритми, автоматично розроблені на основі вхідних навчальних даних, для розпізнавання закономірностей у великих базах даних [2]. Отже, ці моделі виступають високоефективними інструментами для прогнозування майбутніх результатів на основі нової непередбачуваної інформації та ухвалення рішень у різних дисциплінах [3]. Крім того, моделі можна вдосконалювати у міру надходження нових даних.

ГН є підмножиною МН [2]. ЗНМ — це складна багатоваршова архітектура, в основі якої лежать біологічні процеси, оскільки їхній дизайн має на меті відтворити структуру та організацію зорової кори головного мозку, де взаємопов'язані нейрони обробляють і передають інформацію [4]. Створення цих численних зв'язків дозволяє комп'ютерам імітувати когнітивні функції, такі як процес міркування, щоб визначити найбільш вірогідну відповідь на проблему. Тому вони особливо пристосовані для виконання завдань, пов'язаних із візуальними образами.

Так, алгоритми ШІ, а саме ГН та ЗНМ, мають великі перспективи в галузі медичної візуалізації [5] від розпізнавання, обробки та реконструкції зображень до автоматизованого аналізу та класифікації [6]. Загалом ШІ може допомогти клініцистам ухвалювати більш обґрунтовані рішення, однак важливо пам'ятати, що він не може замінити клінічний досвід [7].

ШІ В ХІРУРГІЇ

З появою нових технологій та їх впровадженням в операційну поряд з величезною кількістю даних, що генеруються

в процесі хірургічного лікування пацієнтів, виникла нова наукова дисципліна, яка отримала назву «наука про хірургічні дані» (SDS). Основна мета SDS — підвищити якість інтервенційної медичної допомоги та її цінність шляхом збору, організації, обробки і моделювання даних [8]. У межах SDS комплексна інформація може надходити з різних джерел, таких як пацієнти, оператори, які беруть участь у наданні медичної допомоги, датчики для вимірювання даних, пов'язаних з пацієнтом і процедурою, а також знання про предметну галузь. На основі SDS розроблені перспективні варіанти застосування ШІ та МН з кінцевою метою підтримки ухвалення хірургічних рішень і підвищення безпеки хворих [9].

Хорошим прикладом того, як SDS можна використовувати для ініціатив з підвищення якості, є система «чорного ящика» в операційній [10]. Ця аналітична платформа дозволяє збирати та інтегрувати широкий спектр інтраопераційних даних (наприклад аудіо, відео, фізіологічні параметри), забезпечуючи як людські, так і засновані на ШІ метрики. Нещодавні дослідження використовували цю платформу для вивчення технічних і нетехнічних хірургічних показників та їхнього зв'язку з результатами лікування пацієнтів [11–12]. Зовсім недавно в кількох дослідженнях автори змогли встановити можливість і достовірність алгоритмів МН для раннього прогнозування інтраопераційних ускладнень, таких як артеріальна гіпотензія і гіпоксемія, у некардіальній [13–14] і кардіоторакальній хірургії [15–16].

Візуалізація доповненої реальності функціонує шляхом створення цифрової тривимірної (3D) реконструкції анатомії пацієнта на основі передопераційної візуалізації та накладання цієї моделі на відповідну анатомію під час операції [17–18]. Незважаючи на те що у сфері нейрохірургії та ортопедії цей метод використовується часто, зсув тканин деформованих органів черевної порожнини викликає труднощі з біомеханічним

моделюванням і відстеженням у реальному часі [19]. Проте доповнена реальність полегшує віртуальну демонстрацію критично важливих структур, таких як сечоводи і магістральні судини, під час операції. Віртуальна сегментація органів дозволяє маніпулювати цифровим аватаром, елементи зображення можуть бути вилучені або зроблені прозорими для візуалізації глибших структур, а також можуть накладатися віртуальні лінії резекції [20–21].

Ще один варіант використання ШІ в хірургії, заснований на даних, стосується оцінки інтраопераційної ефективності як на індивідуальному, так і на командному рівнях. Сучасні золоті стандарти оцінки інтраопераційних технічних і нетехнічних навичок базуються на спостереженні та оцінці експертів. Хоча ці методи широко використовуються, існує багато обмежень, пов'язаних з притаманною їм суб'єктивністю, неоптимальною надійністю між експертами та обмеженою відтворюваністю і масштабованістю. Використання ШІ, особливо комп'ютерного зору, дає багатообіцяючу можливість автоматизувати, стандартизувати і масштабувати оцінку ефективності в галузі хірургії, зокрема кардіохірургії.

Ще у 2005 р. Dosis A. та співавт. у своєму дослідженні задокументували надійність відеоаналізу хірургічних рухів для оцінки лапароскопічної ефективності в операційній порівняно з традиційним трудомістким підходом, заснованим на оцінці людиною [22]. Azari. D.P. та співавт. порівняли рейтингові оцінки експертів-хірургів з комп'ютерними оцінками технічних навичок (наприклад накладання швів, зав'язування вузлів), включно з плавністю рухів, обробкою тканин і економією рухів [23] та довели, що комп'ютерні оцінки були більш об'єктивними та надійними.

Наявні системи ШІ здатні збирати, обробляти і осмислювати інформацію, зібрану в операційній [24]. Однак важливою вимогою до цих систем є здатність розуміти й адаптувати свої алгоритми на основі контекстної інформації в реальному часі, що дозволяє їм надавати допомогу з урахуванням контексту [25–26]. Важливою є також точність прогнозування. Щоб мати можливість підтримувати і направляти когнітивні завдання команди, система ШІ має передбачати майбутні стани, використовуючи минулу і поточну інформацію від людських і автоматизованих систем операційної [27].

ШІ У СТОМАТОЛОГІЇ

Використання ШІ зумовило високу точність, чутливість, специфічність і точність у виявленні та класифікації порушень прикусу в ортодонції [28]. ШІ може автоматично виявляти і класифікувати зубні реставрації на панорамних рентгенівських знімках, а також допомагати у виявленні стоматологічних та щелепно-лицевих патологічних станів, таких як пародонтоз, карієс коренів, ураження кісткової тканини, наприклад бісфосфонатний остеонекроз щелепи, пов'язаний з прийомом бісфосфонатів, вад обличчя тощо [29].

Як зазначалося раніше, популярним напрямком у МН є «ГН», де багатошарові нейронні мережі використовуються для вивчення ієрархічних особливостей даних. ГН належить до процесу обробки інформації (наприклад зображень) і відповідних міток (наприклад «каріозний зуб» або «певна ділянка на зображенні, де наявне каріозне ураження карієсом»), які повторно пропускаються через нейронну мережу під час навчання, при цьому параметри моделі циклічно коригуються для підвищення її точності [30]. На основі ГН алгоритм ЗНМ сприяє виявленню карієсу на періапікальних рентгенограмах [31]. Він також успішно допоміг у виявленні та класифікації уражених тимчасових зубів у осіб з повним прорізуванням постійних різців верхньої щелепи на панорамних рентгенограмах [32].

Крім того, автоматизована роботизована система може виконувати вимоги типових стоматологічних операцій з точним, безпечним та тривимірним (3D) препаруванням зубів [33]. ЗНМ ШІ може бути використана для класифікації зубних

дуг і проектування знімних часткових протезів [34]. ШІ може аналізувати вплив ортогнатичного лікування, пропонуючи нову функцію, яка дозволяє об'єктивно оцінити привабливість обличчя [35].

Карієс — найпоширеніше стоматологічне захворювання, і саме тому його виявлення на ранній стадії має вирішальне значення. Для скринінгу та діагностики карієсу стоматологи здебільшого використовують стоматологічні зонди, і завдяки аналізу текстури та зміни кольору вони можуть визначити, здоровий зуб чи ні. Цей метод дуже суб'єктивний і ґрунтується на досвіді стоматолога. Зокрема, апроксимальні поверхні можуть бути проблематичними при стоматологічному огляді [36]. Додаткові дослідження, такі як рентгенографія, є важливими в сучасній стоматології та можуть поліпшити виявлення карієсу. Найбільш поширеними типами рентгенологічних знімків, що використовуються для скринінгу карієсу, є прикусні, періапікальні та панорамні рентгенівські знімки. Рідше для виявлення карієсу використовують комп'ютерну томографію [37]. Виявленню карієсу на рентгенологічних знімках можуть допомогти нейронні мережі, сприяючи більш швидкому і точному обстеженню. Використання нейронних мереж у консервативній стоматології розвивається швидко, але воно ще не дуже поширене [38]. Алгоритми можуть бути використані для визначення місцезнаходження країв анатомічних і патологічних структур, які можуть бути дуже схожими один на одного через фонові зображення та низьку контрастність.

У реставраційній стоматології ШІ можна використовувати для виявлення та класифікування зубних реставрацій, як у дослідженні Abdalla-Aslan R. та співавт. від 2020 р. Алгоритми, використані в їхній роботі, виявили 93,6% реставрацій зубів на 83 панорамних знімках. Крім того, реставрації класифіковано на 11 категорій за формою та розподілом значень сірого кольору [29]. Нейронні мережі можуть бути корисними при плануванні вибору методу стоматологічного лікування та препарування порожнини.

ШІ В ОНКОЛОГІЇ

ГН зробило революцію в аналізі зображень після вражаючої перемоги в конкурсі з розпізнавання зображень ILSVRC (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge) у 2012 р., після чого багато дослідників і лікарів спробували використати можливості ШІ (або, точніше, ЗНМ) для застосування в клінічній радіології та онкології, оскільки це позбавляє від необхідності генерувати детальні ознаки вручну [39].

У розвинених країнах візуалізація цілого зображення стає рутинною, що призвело до накопичення цифрових патологічних зображень і дозволило використати ГН для патологічної діагностики [40]. Одна із запропонованих моделей виокремлює ознаки за допомогою ЗНМ і передає їх машині опорних векторів, іншому алгоритму МН, для навчання виявлення мітозу молочної залози [41].

Успіх ЗНМ не обмежується гістопатологічними зображеннями, а поширюється на інші медичні зображення, отримані за допомогою неінвазивних методів, таких як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) і маммографія, і навіть на фотографії підозрілих уражень.

У рентгенології М. Anthimopoulos та співавт. зафіксовано, що КТ-скани пацієнтів із захворюваннями легень можна використовувати для побудови ЗНМ, які класифікують текстурні патерни в легенях (такі як непрозорість шліфованого скла, мікронодули) із середньою точністю 0,85 [42]. В іншій роботі X. Wang та співавт. використовували МРТ-зображення 172 хворих з простатитом для навчання і тестування ЗНМ, яка могла відрізнити рак передміхурової залози від її доброякісних станів (такі як збільшення передміхурової залози) з показником AUC 0,84 [43]. Аналогічно Y. Jiang та співавт. використовували КТ-сканування для розробки ЗНМ, які прогнозують приховані перитонеальні метастази при онкопатології шлунка з нормалізованою AUC (0,92–0,94) порівняно

з показником, отриманим на основі клінічних і патологічних ознак ($AUC=0,51-0,63$) [44].

У ретроспективному дослідженні з підтвердженням біопсією діагнозом і подовженими спостереженнями S.M. McKinney та співавторів опублікували ансамблевий підхід з 3 незалежними моделями ГН, які прогнозують ступінь ризику раку безпосередньо на основі мамограм близько 29 000 жінок ($AUC=0,75-0,88$) [45]. Група також повідомила про підвищення абсолютної специфічності (1,2–5,7%) та чутливості (2,7–9,4%) виявлення пухлин на мамограмах порівняно із середньостатистичним лікарем-рентгенологом.

Загалом такі моделі, якщо їх ефективність підтвердять у проспективних дослідженнях, можуть відігравати важливу роль у ранньому виявленні та класифікації новоутворень, тим більше, що їх ефективність порівнянна, якщо не вища, ніж у експертів у цій галузі.

ВИСНОВОК

ШІ розширює свою наявність у клінічних системах, починаючи від баз даних і закінчуючи інтраопераційним відео-аналізом. Згідно з дослідженнями використання ШІ в медичній галузі нейронні мережі працювали так само, як і спеціалісти-експерти, але з більшою точністю і акуратністю. У деяких дослідженнях моделі ШІ також перевершили фахівців.

Так, сучасний ШІ чудово вміє використовувати структуровані знання та отримувати розуміння за величезних обсягів даних, але він не здатний створювати асоціації, як це робить людський мозок, і лише частково здатний ухвалювати складні рішення в клінічній ситуації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Le Berre, C., Sandborn, W. J., Aridhi, S., Devignes, M. D., Fournier, L., Smail-Tabbone, M., ... Peyrin-Biroulet, L. (2020). Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*, 158(1), 76–94. e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.058.
2. Yang, Y. J., & Bang, C. S. (2019). Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World Journal of Gastroenterology*, 25(14), 1666–1683. doi.org/10.3748/wjg.v25.i14.1666.
3. Motwani, M., Dey, D., Berman, D. S., Germano, G., Achenbach, S., Al-Mallah, M. H., ... Slomka, P. J. (2017). Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multi-center prospective registry analysis. *European Heart Journal*, 38(7), 500–507. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw188.
4. Li, N., Zhao, X., Yang, Y., & Zou, X. (2016). Objects Classification by Learning-Based Visual Saliency Model and Convolutional Neural Network. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 7942501. doi.org/10.1155/2016/7942501.
5. Hosny, A., Parmar, C., Quackenbush, J., Schwartz, L. H., & Aerts, H. J. W. L. (2018). Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews. Cancer*, 18(8), 500–510. doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5.
6. Shrestha, P., Poudyal, B., Yadollahi, S., Wright, D. E., Gregory, A. V., Warner, J. D., ... Kline, T. (2022). A systematic review on the use of artificial intelligence in gynecologic imaging — Background, state of the art, and future directions. *Gynecologic Oncology*, 166(3), 596–605. doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.024.
7. KLAS: Artificial Intelligence Success Requires Partnership, Training (2019). Retrieved from healthitanalytics.com/news/klas-artificial-intelligence-success-requires-partnership-training.
8. Maier-Hein, L., Vedula, S. S., Speidel, S., Navab, N., Kikinis, R., Park, A., ... Janin, P. (2017). Surgical data science for next-generation interventions. *Nature Biomedical Engineering*, 1(9), 691–696. doi.org/10.1038/s41551-017-0132-7.
9. Loftus, T. J., Tighe, P. J., Filiberto, A. C., Efron, P. A., Brakenridge, S. C., Mohr, A. M., ... Bihorac, A. (2020). Artificial Intelligence and Surgical Decision-making. *JAMA Surgery*, 155(2), 148–158. doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4917.
10. Goldenberg, M. G., Jung, J., & Grantcharov, T. P. (2017). Using Data to Enhance Performance and Improve Quality and Safety in Surgery. *JAMA Surgery*, 152(10), 972–973. doi.org/10.1001/jamasurg.2017.2888.
11. Jung, J. J., Jüni, P., Lebovic, G., & Grantcharov, T. (2020). First-year Analysis of the Operating Room Black Box Study. *Annals of Surgery*, 271(1), 122–127. doi.org/10.1097/SLA.0000000000002863.
12. Fecso, A. B., Kuzulugil, S. S., Babaoglu, C., Bener, A. B., & Grantcharov, T. P. (2018). Relationship between intraoperative non-technical performance and technical events in bariatric surgery. *British Journal of Surgery*, 105(8), 1044–1050. doi.org/10.1002/bjs.10811.
13. Wijnberge, M., Geerts, B. F., Hol, L., Lemmers, N., Mulder, M. P., Berge, P., ... Veelo, D. P. (2020). Effect of a Machine Learning-Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(11), 1052–1060. doi.org/10.1001/jama.2020.0592.
14. Lundberg, S. M., Nair, B., Vavilala, M. S., Horibe, M., Eisses, M. J., Adams, T., ... Lee, S. I. (2018). Explainable machine-learning predictions for the prevention of hypoxaemia during surgery. *Nature Biomedical Engineering*, 2(10), 749–760. doi.org/10.1038/s41551-018-0304-0.
15. Allyn, J., Allou, N., Augustin, P., Philip, I., Martinet, O., Belghiti, M., ... Ferdynus, C. (2017). A Comparison of a Machine Learning Model with EuroSCORE II in Predicting Mortality after Elective Cardiac Surgery: A Decision Curve Analysis. *PLoS One*, 12(1), e0169772. doi.org/10.1371/journal.pone.0169772.

16. Lee, H. C., Yoon, H. K., Nam, K., Cho, Y. J., Kim, T. K., Kim, W. H., & Bahk, J. H. (2018). Derivation and Validation of Machine Learning Approaches to Predict Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10), 322. doi.org/10.3390/jcm7100322.
17. Mascagni, P., Longo, F., Barberio, M., Seeliger, B., Agnus, V., Saccomandi, P., ... Diana, M. (2018). New intraoperative imaging technologies: Innovating the surgeon's eye toward surgical precision. *Journal of Surgical Oncology*, 118(2), 265–282. doi.org/10.1002/jso.25148.
18. Pietrabissa, A., Marconi, S., Negrello, E., Mauri, V., Peri, A., Pugliese, L., ... Auricchio, F. (2020). An overview on 3D printing for abdominal surgery. *Surgical Endoscopy*, 34(1), 1–13. doi.org/10.1007/s00464-019-07155-5.
19. Williamson, T., & Song, S. E. (2022). Robotic Surgery Techniques to Improve Traditional Laparoscopy. *Journal of THE SOCIETY of Laparoendoscopic Surgeons*, 26(2), e2022.00002. doi.org/10.4293/JLSLS.2022.00002.
20. März, K., Hafezi, M., Weller, T., Saffari, A., Nolden, M., Fard, N., ... Maier-Hein, L. (2015). Toward knowledge-based liver surgery: holistic information processing for surgical decision support. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 10(6), 749–759. doi.org/10.1007/s11548-015-1187-0.
21. Martelli, N., Serrano, C., van den Brink, H., Pineau, J., Prognon, P., Borget, I., & El Batti, S. (2016). Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review. *Surgery*, 159(6), 1485–1500. doi.org/10.1016/j.surg.2015.12.017.
22. Dosis, A., Aggarwal, R., Bello, F., Moorthy, K., Munz, Y., Gillies, D., & Darzi, A. (2005). Synchronized video and motion analysis for the assessment of procedures in the operating theater. *Archives of Surgery*, 140(3), 293–299. doi.org/10.1001/archsurg.140.3.293.
23. Azari, D. P., Frasier, L. L., Quamme, S. R. P., Greenberg, C. C., Pugh, C. M., Greenberg, J. A., & Radwin, R. G. (2019). Modeling Surgical Technical Skill Using Expert Assessment for Automated Computer Rating. *Annals of Surgery*, 269(3), 574–581. doi.org/10.1097/SLA.0000000000002478.
24. Hashimoto, D. A., Rosman, G., Rus, D., & Meireles, O. R. (2018). Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Annals of Surgery*, 268(1), 70–76. doi.org/10.1097/SLA.0000000000002693.
25. Kennigott, H. G., Apitz, M., Wagner, M., Preukschas, A. A., Speidel, S., & Müller-Stich, B. P. (2017). Paradigm shift: cognitive surgery. *Innovative Surgical Sciences*, 2(3), 139–143. doi.org/10.1515/iss-2017-0012.
26. Vercauteren, T., Unberath, M., Padoy, N., & Navab, N. (2020). CAI4CAI: The Rise of Contextual Artificial Intelligence in Computer Assisted Interventions. *Proceedings of the IEEE*, 108(1), 198–214. doi.org/10.1109/JPROC.2019.2946993.
27. Obermeyer, Z., & Emanuel, E. J. (2016). Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *New England Journal of Medicine*, 375(13), 1216–1219. doi.org/10.1056/NEJMp1606181.
28. Cozzani, M., Sadri, D., Nucci, L., Jamilian, P., Pirhadirad, A. P., & Jamilian, A. (2020). The effect of Alexander, Gianelly, Roth, and MBT bracket systems on anterior retraction: a 3-dimensional finite element study. *Clinical Oral Investigations*, 24(3), 1351–1357. doi.org/10.1007/s00784-019-03016-6.
29. Abdalla-Aslan, R., Yeshua, T., Kabla, D., Leichter, I., & Nadler, C. (2020). An artificial intelligence system using machine-learning for automatic detection and classification of dental restorations in panoramic radiography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(5), 593–602. doi.org/10.1016/j.oool.2020.05.012.
30. Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769–774. doi.org/10.1177/0022034520915714.
31. Bouchahma, M., Ben Hammouda, S., Kouki, S., Alshemali, M., & Samara, K. (2019). An automatic dental decay treatment prediction using a deep convolutional neural network on X-ray images. *2019 IEEE/ACS 16th International Conference on Computer Systems and Applications (AICCSA), Abu Dhabi, 1–4*. doi.org/10.1109/AICCSA47632.2019.9035278.
32. Kuwada, C., Arijji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Fujita, H., Katsumata, A., & Arijji, E. (2020). Deep learning systems for detecting and classifying the presence of impacted supernumerary teeth in the maxillary incisor region on panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 130(4), 464–469. doi.org/10.1016/j.oool.2020.04.813.
33. Otani, T., Raigrodski, A. J., Mancl, L., Kanuma, I., & Rosen, J. (2015). *In vitro* evaluation of accuracy and precision of automated robotic tooth preparation system for porcelain laminate veneers. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 114(2), 229–235. doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.02.021.
34. Takahashi, T., Nozaki, K., Gonda, T., & Ikebe, K. (2021). A system for designing removable partial dentures using artificial intelligence. Part 1. Classification of partially edentulous arches using a convolutional neural network. *Journal of Prosthodontic Research*, 65(1), 115–118. doi.org/10.2186/jpr.JPOR.2019.354.
35. Patcas, R., Bernini, D. A. J., Volokitin, A., Agustsson, E., Rothe, R., & Timofte, R. (2019). Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and estimated age. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(1), 77–83. doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.010.
36. Beltrán-Aguilar, E. D., Barker, L. K., Canto, M. T., Dye, B. A., Gooch, B. F., Griffin, S. O., ... Wu, T. (2005). Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis — United States, 1988–1994 and 1999–2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, 54(3), 1–43.
37. Prados-Privado, M., García Villalón, J., Martínez-Martínez, C. H., Ivorra, C., & Prados-Frutos, J. C. (2020). Dental Caries Diagnosis and Detection Using Neural Networks: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3579. doi.org/10.3390/jcm9113579.
38. Geetha, V., Aprameya, K. S., & Hinduja, D. M. (2020). Dental caries diagnosis in digital radiographs using back-propagation neural network. *Health Information Science and Systems*, 8(1), 8. doi.org/10.1007/s13755-019-0096-y.
39. LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444. doi.org/10.1038/nature14539.
40. Niazi, M. K. K., Parwani, A. V., & Gurcan, M. N. (2019). Digital pathology and artificial intelligence. *The Lancet. Oncology*, 20(5), e253–e261. doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8.
41. Albayrak, A., & Bilgin, G. (2016). Mitosis detection using convolutional neural network-based features. In *Proceedings of the IEEE Seventh International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI)*. doi.org/10.1109/CINTI.2016.7846429.
42. Anthimopoulos, M., Christodoulidis, S., Ebner, L., Christe, A., & Mougiakakou, S. (2016). Lung Pattern Classification for Interstitial Lung Diseases Using a Deep Convolutional Neural Network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1207–1216. doi.org/10.1109/TMI.2016.2535865.

43. Wang, X., Yang, W., Weinreb, J., Han, J., Li, Q., Kong, X., ... Wang, L. (2017). Searching for prostate cancer by fully automated magnetic resonance imaging classification: deep learning versus non-deep learning. *Scientific Reports*, 7(1), 15415. doi.org/10.1038/s41598-017-15720-y.

44. Jiang, Y., Liang, X., Wang, W., Chen, C., Yuan, Q., Zhang, X., ... Li, R. (2021). Non-invasive Prediction of Occult Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer Using Deep Learning. *JAMA Network Open*, 4(1), e2032269. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.32269.

45. McKinney, S. M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., ... Shetty, S. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, 577(7788), 89–94. doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6.

Use of artificial intelligence in medicine, surgery, dentistry, and oncology

A.V. Svintsitskiy, V.V. Klymova, S.S. Sendetskiy

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Introduction. In recent years, there has been a significant increase in interest in artificial intelligence technologies and their application in medical practice. AI algorithms, namely machine and deep learning, as well as convolutional neural networks, have great prospects in the field of medical imaging, from image recognition, processing, and reconstruction to automated analysis and classification. In particular, they make a significant contribution to disciplines that heavily rely on imaging. **The purpose of the study** was a systematical review of the current literature on the use of artificial intelligence in surgery, dentistry, and oncology. **Materials and methods.** The study used data from the MEDLINE medical database using search criteria that included the words «artificial intelligence», «surgery», «dentistry», and «oncology». **Results.** Surgical Data Science (SDS) aims to improve the quality and value of interventional medical care by collecting, organizing, processing, and modeling data. Recent studies have been able to demonstrate the possibility and reliability of machine learning algorithms for early prediction of intraoperative complications.

Regarding the application of artificial intelligence in dentistry, it has been determined that it can automatically detect and classify dental restorations on panoramic X-rays, as well as help in the detection of dental and maxillofacial pathologies, such as periodontitis, root caries, bone tissue lesions, facial defects, etc. In oncology, artificial intelligence models, if validated in prospective studies, could play an important role in early cancer detection and classification, especially since their effectiveness is comparable to, if not better, than that of experts in this field. **Conclusion.** Artificial intelligence is expanding its presence in clinical systems, ranging from databases to intraoperative video analysis. Current studies on the use of artificial intelligence in the medical field have shown that neural networks perform as well as expert specialists, but with greater accuracy and precision. In some studies, artificial intelligence models have even outperformed human experts. Thus, modern artificial intelligence is excellent at using structured knowledge and extracting insights from vast amounts of data. However, it is not capable of making associations like the human brain does, and is only partially capable of making complex decisions in a clinical situation.

Key words: artificial intelligence; machine learning; deep learning; surgery; dentistry; oncology.

Адреса для листування:

Климова Владислава Владиславівна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: vladarotsh0405@gmail.com

Correspondence:

Vladyslava Klymova

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: vladarotsh0405@gmail.com

І.І. Лісний, Х.А. Закальська

Мідазолам у сучасній анестезіології та інтенсивній терапії

*Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна**Одержано 29.11.2024**Прийнято до друку 5.12.2024*

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33847

Статтю присвячено вивченню можливостей застосування мідазоламу в анестезіологічній практиці. Цей бензодіазепіновий гіпнотик короткої дії може посилювати знеболювальну дію інших анестетиків, але сам собою не зумовлює такого ефекту. Перевагою цього препарату є його мінімальний вплив на серцево-судинну систему. Встановлено, що мідазолам є одним із найчастіше застосовуваних седативних засобів під час діагностичних інвазивних процедур, а також у відділеннях інтенсивної терапії.

Ключові слова: мідазолам; бензодіазепіни; седація; інтенсивна терапія.

Мідазолам — це бензодіазепіновий гіпнотик короткої дії, який посилює інгібування та блокування кортикального та лімбічного збудження за допомогою стимуляції інгібіторного передаючого рецептора γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) в активації висхідної ретикулярної системи. Мідазолам зумовлює сприятливий седативний ефект і антероградну амнезію. Сучасні дослідження свідчать, що мідазолам є одним із найчастіше застосовуваних седативних засобів під час діагностичних інвазивних процедур завдяки своїм ансіолітичним і амнезійним властивостям, а також сприятливим фармакокінетичним характеристикам, таким як швидкий початок дії та короткочасний інгібувальний ефект на центральну нервову систему. Отже, цей препарат має широкий спектр функцій, найважливішими з яких є ансіолітична, протисудомна, міорелаксувальна, снодійна та антеградна амнезична. Антагоністом мідазоламу є флумазеніл, конкурентний антагоніст бензодіазепінових рецепторів, що забезпечує швидке пробудження та відновлення пацієнтів після маніпуляцій [1].

Мідазолам зв'язується з білками на 94–98%, має короткий розподіл $T_{1/2}$, великий V_d (обсяг розподілу) препарату, (0,68–1,77 л/кг маси тіла) [2], середній загальний кліренс у плазмі крові (CL) у середньому в діапазоні 18–39 л/год [2–4] і короткий кінцевий $T_{1/2z}$ (1,5–5 год) [5].

Мідазолам майже повністю метаболізується в організмі (печінковий коефіцієнт вилучення (extraction ratios — ER) = 0,3–0,5) [6–7] і виводиться здебільшого шляхом біотрансформації (лише <1% виводиться в незміненому вигляді із сечею) [2]. Початковий метаболіт мідазоламу — 1-гідроксимідазолам — є майже таким же ефективним, як і сам препарат [8], тоді як глюкуронідний метаболіт 1-гідроксимідазоламу зберігає лише 1/10 активності висхідної сполуки [9]. Останній може накопичуватися в надзвичайно високих концентраціях у плазмі крові та тканинах при нирковій недостатності, він відповідає за тривалу седацію у важкохворих [9]. Мідазолам є водорозчинним засобом при низькому рН, що дозволяє вводити його на неліпідному носії [10]. Однак одразу після потрапляння в організм завдяки закритому імідазольному кільцю стає ліпофільним і здатним легко проникати через клітинні мембрани [6].

Фармакокінетика мідазоламу була вивчена після болюсних доз [2, 11] і короткочасних інфузій [12] у здорових осіб різних вікових груп, а також у осіб похилого віку [13], при гіпопротеїнемії [14], значних хірургічних втручаннях [15], нирковій недостатності [16] і хронічному захворюванні печінки [17].

Незважаючи на те що мідазолам є найбільш передбачуваним і легко титрованим бензодіазепіном, тривалість його дії може значно відрізнятися у важкохворих пацієнтів. Його інак-

тивация також відрізняється у різних пацієнтів [18]. S. Michalk та співавт. [19] не виявили накопичення мідазоламу у хворих, що перебували у відділенні інтенсивної терапії, яким проводили штучну вентиляцію легень (ШВЛ), без значної дисфункції органів. Але незабаром з'явилися спорадичні повідомлення про подовження $T_{1/2z}$ мідазоламу у важкохворих пацієнтів [20] ($T_{1/2}$ 4,3–53 год) після введення рекомендацій цього препарату для седації у пацієнтів інтенсивної терапії. У відділенні інтенсивної терапії тривалу седацію фіксували у пацієнтів, які знаходилися на ШВЛ [18, 21], у осіб із септичним шоком [7], гострою нирковою недостатністю [22] та після хірургічного втручання на серці [23].

Основними причинами накопичення мідазоламу у важкохворих пацієнтів є зміни V_z , порушення зв'язування з білками та метаболізму в печінці. Найбільш суттєві зміни у фармакокінетиці мідазоламу у важкохворих можуть бути наслідком зміненого метаболізму в печінці. M.P. Shelly та співавт. [24] довели, що у важкохворих пацієнтів на піку їх захворювання значно знижується або відсутня концентрація 1-гідроксимідазоламу, що і свідчить про порушення метаболізму в печінці. Концентрація метаболітів згодом зростає, коли хворий одужує.

Вважається, що зниження ефективності метаболізму пов'язане або зі зниженою перфузією печінки, або з дефектом печінкових ферментів. G.R. Park та співавт. [25] дослідили, що у пацієнтів, які знаходяться в критичному стані, відмічається інгібування CYP 3A4 (цитохром P3A4), що відповідає за гідроксилювання мідазоламу. Імовірні механізми, за допомогою яких це відбувається, включають наявність інгібітора ферменту та стимульовану фактором некрозу пухлини α (TNF α) продукцію оксиду азоту (NO) [26], що знижує експресію CYP [27].

Помітні варіації V_d мідазоламу виявляли у здорових осіб, вони можуть бути відповідальними за подовжений $T_{1/2z}$ (>8 год) у цих пацієнтів, оскільки вони мають нормальні значення кліренсу. Ожиріння є найпоширенішою причиною такого збільшення V_d [28]. Збільшення V_z для мідазоламу (3,1 vs 0,9 л/кг маси тіла), вірогідно, відповідає за тривале виведення мідазоламу, яке фіксують у багатьох пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [21]. Після корекції змін у V_d та змін у зв'язуванні з білками плазми крові не виявлялося відхилень порушень у метаболізмі внаслідок ниркової недостатності [29]. P.O. Maitre та співавт. [23] виявили подовження $T_{1/2z}$ (10,6 год) і зниження метаболічного кліренсу (15–18 л/год) у хворих, які відновлювалися після операції на серці.

Мідазолам має швидкий початок дії після внутрішньовенного введення, оскільки при фізіологічному рН він є високоліпофільним і швидко долає гематоенцефалічний бар'єр, легко проникаючи до бензодіазепінових рецепторів центральної

нервової системи [15, 30]. Він метаболізується цитохромом P450 (CYP 450) з утворенням низки сполук, серед яких і активний метаболіт альфа-гідроксимідазолам (1-ОНМДЗ) [31]. Він виводиться з плазми крові майже виключно шляхом окиснювальних процесів у печінці за участю CYP 450 [32], які каталізуються під родиною CYP 3A, яка задіяна в окисненні багатьох лікарських засобів [33]. 1-ОНМДЗ становить 50–70% метаболізму мідазоламу, а $T_{1/2}$ препарату зазвичай становить 1,5–3,5 год. Завдяки відмінностям в експресії та активності CYP 3A4 у печінці та кишечнику пацієнтів різних вікових груп кліренс (Cl) мідазоламу був нижчим у дітей, ніж у дорослих [34]. У дітей час досягнення клінічного ефекту для мідазоламу триваліший, ніж для будь-якого іншого седативного засобу [35]. У дослідженнях виявлено, що процеси метаболізму препаратів у жінок відбуваються швидше, ніж у чоловіків, що особливо виражено для субстратів основного метаболічного компонента цитохрому P450, CYP 3A4 [36]. Очевидно, це один із механізмів, що пояснює відмінності в об'ємі розподілу та концентрації ліків в організмах чоловіків і жінок.

Хоча більшість анестетиків підтверджені як безпечні, деякі з них чинять нейротоксичну дію навіть у звичайних клінічних дозах [37]. Існують суперечливі дані про вплив анестетиків на фізіологію та ріст нейронів. У деяких дослідженнях встановлено, що у новонароджених мишей, які отримували анестетики, зокрема ізофлуран, пропофол і мідазолам, зафіксовано зниження загальної нейрональної маси, а дендритні зміни гістологічно поліпшилися разом із підвищенням щільності дендритних шипів [38]. Раніше виявлено, що анестетики ізофлуран і мідазолам забезпечують захист від дегенерації нейронів і апоптозу, підвищують гістологічні параметри, поведінкові та рухові показники у новонароджених щурів [39]. Мідазолам виявляє захисну дію на нейрональні клітини та головний мозок, що розвивається, в умовах фізіологічного та окисного стресу. Перехідна апоптотична дегенерація нейронів, спричинена оклюзією, та індукований етанолом нейроапоптоз у головному мозку мишей після лікування мідазоламом не зафіксовані. Крім того, мідазолам відновлює інгібований окиснювальним стресом ріст клітин кортикальних нейронів завдяки пригніченню реактивних форм кисню (Reactive oxygen species — ROS) і модуляції сигнальних шляхів JNK-ERK (c-Jun N-кінцева кіназа — c-Jun N-terminal kinases (JNK), фосфорильованих JNK (phosphorylated (p)JNK), позаклітинних сигнал-регульованих протеїнкіназ (extracellular signal-regulated kinases — ERK) і ядерного транскрипційного фактора NF-каппа-B (nuclear factor- κ B — NF- κ B). Посткондиціонування із застосуванням мідазоламу у мишей після оклюзії середньої мозкової артерії (МКАО) поліпшувало нейрональну фізіологію, зменшувало нейрональний дефіцит і розмір інфаркту за допомогою пригнічення ROS та інгібування апоптозу. Мідазолам також пригнічував апоптоз у головному мозку новонароджених мишей, які отримували етанол. Однак доза та тривалість анестезії залишаються важливими факторами для росту і загибелі нейронних клітин.

Мідазолам є агоністом рецептора ГАМК-А (GABA-A) класу бензодіазепінів, широко використовується для індукції седації. Доведено, що введення мідазоламу зберігає дендритні структури та не впливає на розвиток нейронів під час анестезії [40]. Мідазолам активує апоптоз ракових клітин різного походження, зокрема гематологічні, ектодермальні та мезенхімальні клітини [41]. Мідазолам переважно діє як агоніст ГАМК-рецепторів і бензодіазепінових рецепторів периферичного типу (peripheral benzodiazepine receptors — PBR) [42]. PBR транслюють клітинні функції, ріст і смерть клітин, проліферацію та процеси окиснення. Мідазолам в умовах окислятивного стресу чинить захисну дію проти окисних ушкоджень нейрональних клітин *in vitro* та *in vivo* шляхом пригнічення ROS та запобігання загибелі нейрональних клітин.

U. Goperranavar та співавт. порівнювали вплив дексмететомідину і мідазоламу на сновидіння пацієнтів, яким про-

водили бронхоскопію під час загальної анестезії, оцінювали частоту і характеристики сновидінь та ступінь седації [43], за результатами цього дослідження виявили незначні переваги дексмететомідину, хоча дані були статистично не значущі.

Згідно з дефініцією, сновидіння під час анестезії визначається як будь-які переживання та думки, які виникають між введенням у наркоз і моментом пробудження. Під час фізіологічного сну більшість видінь, які люди можуть згадати після пробудження, відбуваються на стадії сну зі швидкими рухами очей. На виникнення сновидінь під час анестезії впливає декілька факторів, зокрема раса, стать, глибина анестезії, тривалість анестезії та анестетики. У попередніх дослідженнях зафіксовано, що легка анестезія може бути одним із факторів, які сприяють появі сновидінь [44].

Попри суттєвий поступ анестезіології та інноваційні розробки анестетиків, післяопераційні порушення сну залишаються джерелом незадоволення пацієнтів [45–46]. Дані електроенцефалографії допомогли у визначенні природи післяопераційних змін сну [47]. Упродовж перших післяопераційних ночей фази сну можуть бути серйозно порушеними: помітно зменшується загальна тривалість сну, так і фази повільного сну, а також зменшується або сповільнюється кількість швидких рухів очей, які є ознаками, пов'язаними з частим пробудженням [48–50].

Седативні засоби відіграють важливу роль у проведенні анестезії. Існує взаємозв'язок між якістю сну пацієнтів безпосередньо після операції та седативним ефектом введення дексмететомідину або мідазоламу під час операції. W. Tan та співавт. [51] дослідили вплив мідазоламу на якість сну після планової трансуретральної резекції передміхурової залози (ТУРПЗ) у пацієнтів літнього віку порівняно з дексмететомідином. Дексмететомідин індукує електроенцефалографічну активність, подібну до природного сну під час операції. Через глибший седативний стан, який забезпечується дексмететомідином, природний цикл сну пацієнтів порушувався в першу ніч після операції. Схожі результати отримані у пацієнтів відділень інтенсивної терапії [52]. Особи в групі мідазоламу не тільки отримували легку седативну дію під час регіонарної анестезії, але й менше хвилювалися. Найважливішим є те, що природний цикл їхнього сну не порушувався мідазоламом і вони міцно спали в ніч після операції. Додаткові дослідження допоможуть прояснити точний молекулярний механізм поліпшення сну після седації мідазоламом. Виявлено, що мідазолам при седації під час спінальної анестезії зберігає якість сну хворих після операції.

Рутинне використання седації під час ендоскопічних процедур зростає у всьому світі [53]. В опитуванні, проведеному в США у 2006 р., більше 98% усіх ендоскопій і колоноскопій проводилися під седацією [54]. Подібна тенденція відмічається в Швейцарії, Німеччині та Австралії [55–56]. Комбінація бензодіазепіну й опіюду використовується в близько 75% усіх закладів охорони здоров'я у США [54] і вважається комбінацією вибору більшості ендоскопістів у всьому світі [57–58]. Завдяки своїм анкіолітичним і седативним властивостям, здатності викликати антероградну амнезію та короткому $T_{1/2}$ мідазолам є найбільш широко застосовуваним бензодіазепіном. Під час ендоскопії седація та аналгезія підвищують ефективність процедури, якість результатів і комфорт пацієнта [55–56]. Однак седація також є причиною більшості ускладнень, пов'язаних із діагностичною ендоскопією [59]. Рівень седації, глибший ніж запланований, пов'язаний із вищим рівнем ускладнень [59–60]. Автори порівнювали застосування пропофолу-фентанілу з мідазоламом-фентанілом для седації осіб, яким проводили ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Основним ускладненням, яке виникало у пацієнтів під час дослідження, була гіпоксемія, яка відмічалася у 42% усіх пацієнтів у групі пропофолу-фентанілу та 26% — у групі мідазоламу-фентанілу. Автори зробили висновок, що, хоча використання режиму мідазолам-фентаніл призводить до гли-

бокої седатії рідше, ніж режим пропофол-фентаніл, ця різниця не є клінічно значущою.

Також повідомлялося, що комбінація бензодіазепіну з опіоїдом може ефективніше зменшити вираженість відповіді на кашель та підвищити комфорт і переносимість діагностичної процедури на відміну від бензодіазепіну окремо [61]. Нещодавно в Новій Зеландії та Австралії завдяки опитуванню встановлено, що 94% усіх пульмонологів застосовували комбінацію 2 седативних засобів, і з них 96% — комбінацію мідазоламу та фентанілу [62]. У Великій Британії 89% усіх пульмонологів використовували седатію під час бронхоскопії [63] із застосуванням мідазоламу.

За даними іншого дослідження [44], попереднє введення дексмететомідину перед початком анестезії значно знижувало частоту сновидінь у пацієнтів, яким проводили бронхоскопію. Хоча обидва препарати (дексмететомідин та мідазолам) не впливали на зміст сновидінь (більшість із них були приємними), додавання дексмететомідину знижувало частоту збудження. Загалом це забезпечувало більш ефективну седативну дію під час відновлення після анестезії та сприятливо впливало на комфорт і задоволеність хворого.

Проведення діагностичних маніпуляцій під седатією пропофолом може викликати когнітивні порушення, які виявляють після амбулаторної колоно- або бронхоскопії. Однак додавання мідазоламу та/або фентанілу до седатії пропофолом не призводить до збільшення обсягу когнітивного порушення порівняно із застосуванням одного пропофолу. Зафіксовано, що застосування ад'ювантів, зокрема мідазоламу, поліпшує процедуру колоноскопії, не підвищуючи частоту ускладнень і не подовжуючи ранні терміни відновлення [64]. Додавання 0,05 мг/кг маси тіла мідазоламу поєднано з 0,2 мкг/кг маси тіла фентанілу для безболісної бронхоскопії у дорослих зумовлює ліпший седативний ефект, зменшує час пробудження та ризик побічних реакцій [65].

Раніше встановлено, що післяопераційне застосування бензодіазепінів тривалої дії (хлордіазепоксиду, діазепаму та флуразепаму) асоціюється з вищим ризиком післяопераційного делірію, ніж препаратів короткої дії (оксазепаму), лоразепаму, тріазоламу, мідазоламу і темазепаму [66–67]. Мідазолам, бензодіазепін короткої дії з $T_{1/2}$ 1,5–2,5 год, зазвичай застосовують як премедикацію. Однак $T_{1/2}$ мідазоламу може збільшуватися вдвічі у осіб літнього віку [68]. Важливим клінічним питанням є те, чи пов'язана премедикація мідазоламом із післяопераційним маренням і чи варто обмежити його застосування у пацієнтів літнього віку із ризиком післяопераційного делірію. У дослідженні [66] виявлено, що премедикація мідазоламом не пов'язана з вищою частотою делірію в ранній післяопераційний період.

Мідазолам незначно впливає на серцево-судинну систему організму: розвивається помірне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС), помірне зниження системного судинного опору та середнього артеріального тиску, а також незначне зниження тиску наповнення лівого шлуночка та ударного об'єму. Мідазолам не впливає на скорочувальну здатність міокарда. Крім того, препарат здебільшого гальмує дихальний центр і незначно впливає на силу вдиху [69–70]. Він може певною мірою пригнічувати дихання, а основними клінічними проявами є зменшення дихального об'єму, підвищення частоти дихання та скорочення часу видиху. Мідазолам не впливає на функціональну залишкову ємність та залишкову ємність легень. Зазначимо, що сам мідазолам не має знеболювальної дії, але він може посилювати знеболювальну дію інших анестетиків. Мідазолам має анксиолітичну, снодійну, протисудомну, міорелаксуючу дію та викликає антеградну амнезію [71–72]. Лікарський засіб може також знижувати швидкість кровотоку в середній мозковій артерії, підвищувати судинний опір і зумовлює захисний ефект при церебральній гіпоксії у пацієнтів із низьким інтракраніальним комплаєнсом або підвищеним внутрішньочерепним тиском [73–74].

У відділенні інтенсивної терапії хворим у критичному стані необхідна седатія для синхронізації з апаратом ШВЛ і мінімізування марення та збудження, а також досягнення комфорту хворих [75–76]. Зазвичай застосовують седативні засоби: бензодіазепіни, дексмететомідин, пропофол та опіоїди [77]. Бензодіазепіни як агоністи гамма-амінобутиратних рецепторів центральної нервової системи чинять заспокійливу, амнезійну, седативну, гіпнотичну та протисудомну дію [78]. Найпоширенішим препаратом у цьому класі є мідазолам, який має швидкий початок і коротку дію [79].

У систематичному огляді та метааналізі [78], який охоплював 16 досліджень і 1998 хворих відділень інтенсивної терапії, встановлено, що дексмететомідин підвищує ризик брадикардії порівняно з мідазоламом. З помірним рівнем доказовості виявлено, що дексмететомідин знижував частоту госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії, а також частоту марення, але не підвищував виживаність. Незначна кількість доказів вказує на те, що дексмететомідин не підвищує ризик гіпотонії, але й не скорочує тривалість ШВЛ. У пацієнтів із делірієм тривала ШВЛ збільшує термін перебування в стаціонарі, медичні витрати і смертність [80–81].

Інфузія мідазоламу в інтенсивній терапії може забезпечити тривалу седатію без ознак пригнічення функції надниркових залоз [3–4].

У осіб із делірієм значно підвищується частота когнітивних порушень, особливо у віддалений період після виписки зі стаціонару [82]. Попередньо зафіксовано, що застосування бензодіазепінів може бути модифікувальним фактором, пов'язаним із маренням [83], але у кількох нещодавніх дослідженнях також виявлено, що не існує зв'язку між бензодіазепінами короткої дії та частотою марення [66, 84]. Y. Skrobik та співавт. встановили, що мідазолам не пов'язаний з підвищенням частоти марення у хворих на ШВЛ [85]. Окрім того, за допомогою метааналізу [83, 85] не виявлено різниці між фентанілом та мідазоламом щодо підтримки цільових показників седатії пацієнта, а також різниці в потребі додаткових седативних препаратів. Проте дексмететомідин має двофазний ефект тимчасового підвищення артеріального тиску через короткотермінове звуження периферичних кровоносних судин [86].

Спінальна анестезія з бупівакаїном є поширеною технікою знеболення, яка використовується в практиці акушерської анестезії [87]. Її перевага для кесаревого розтину полягає у простоті, швидкості, надійності, незначному впливі депресантів і здатності мінімізувати небезпеку складної інтубації та аспірації. Однак одноразове інтратекальне введення бупівакаїну забезпечує аналгезію лише впродовж 2,5–3 год [28]. Більшість осіб потребують подальшої аналгезії в післяопераційний період.

Мідазолам є потужним імідазобензодіазепіном короткої дії, який чинить антиноцицептивну дію при інтратекальному введенні як лабораторним тваринам [88–89], так і людям [90–91]. Описані досліджувані дози <2 мг без побічних ефектів [92]. За даними дослідження [87], додавання мідазоламу до інтратекального бупівакаїну збільшувало тривалість аналгезії порівняно з бупівакаїном окремо, хоча його клінічна ефективність обмежена близько <6 год. У попередніх доклінічних дослідженнях виявлено потенційну роль спінальних бензодіазепінових рецепторів у сегментарній антиноцицептивній дії інтратекального мідазоламу [28, 88]. C.S. Goodchild та співавт. [28] провели клінічні дослідження на людях і дійшли висновку, що інтратекальний мідазолам перериває соматичні ноцицептивні аферентні шляхи, але не зумовлює ефекту на абдомінальні вісцеральні ноцицептивні аферентні шляхи. Встановлено, що інтратекальний мідазолам є ефективним засобом лікування хронічного механічного болю в попереку [90]. Крім того, оцінено аналгетичну ефективність епідурального та каудального мідазоламу поєднано з місцевими анестетиками для зменшення вираженості післяопераційного болю як у дорослих [93], так і дітей [94].

Y.K. Batra та співавт. [91] відмічали збільшення тривалості післяопераційної аналгезії при комбінації інтратекального бупівакаїну та мідазоламу 2 мг у 30 пацієнтів, яким проводили артроскопію колінного суглоба. А дослідження M.H. Kim та співавт. [95] довели, що додавання 1 або 2 мг інтратекального мідазоламу подовжує післяопераційну дію бупівакаїну після гемороїдектомії на близько 2 та 4,5 год відповідно. Їх результати свідчать про дозозалежний ефект інтратекального мідазоламу. Частота розвитку нудоти та блювання була значно вищою в групі бупівакаїну порівняно з групами, які отримували комбінацію бупівакаїн-мідазолам.

Серйозним ризиком інтратекального введення будь-якого препарату є його нейротоксичність. У цьому відношенні дані щодо мідазоламу непереконливі; у дослідженнях на тваринах не виявлено нейротоксичних ефектів [96–97], хоча у 2 інших дослідженнях [98–99] відмітили деякі ознаки його нейротоксичності. Вкрай важливо, щоб для інтратекального введення застосовували лише препарат мідазоламу без консервантів. У деяких країнах комерційно доступний мідазолам є сульфатним лікарським засобом, який містить бензоат і не підходить для інтратекального введення.

Дослідження M.J. Johansen та співавт. [96] свідчать, що безперервне довготривале інтраспинальне введення мідазоламу в дозах від 5 до 15 мг/добу вівцям і свиням не викликає токсичної дії на нервові тканини. Це дослідження вважалося надійною оцінкою потенційної токсичності мідазоламу, оскільки в ньому проводився хронічний вплив на спинний мозок упродовж тривалого періоду, застосовували багаторазові дози і максимально доступні концентрації мідазоламу без консервантів у 2 видів великих тварин [97].

Інформація щодо клінічних ознак нейротоксичності, спричиненої мідазоламом, у людей поки відсутня [90, 95, 100]. У дослідження A.P. Tucker та співавт. [101] залучено понад 500 пацієнтів, які отримували інтратекальну анестезію з або без інтратекального мідазоламу, яких спостерігали проспективно впродовж першого післяопераційного тижня та через 1 міс. Інтратекальний мідазолам у дозі 2 мг не асоціювався з підвищенням ризиком неврологічних або урологічних симптомів. Додавання інтратекального мідазоламу до фентанілу не призвело до підвищення частоти будь-яких побічних ефектів у матері, включно з неврологічними порушеннями, при введенні породіллям під час пологів. Поточні дослідження свідчать про те, що застосування мідазоламу як інтратекального ад'юванта в дозі, що не становить >1 мг/мл, не супроводжується підвищенням частоти побічних ефектів [102].

В інших клінічних дослідженнях виявлено, що мідазолам можна безпечно додавати до інтратекальних місцевих анестетиків для підвищення ефективності післяопераційної аналгезії з мінімальними побічними ефектами [103–104]. У проспективному дослідженні ефекту додавання мідазоламу (2 мг) до інтратекального гіпербаричного 0,5% бупівакаїну (10 мг) при артроскопії колінного суглоба Y.K. Batra та співавт. [91] здійснювали моніторинг тривалого сенсорного блоку у осіб, які отримували комбінацію мідазоламу та бупівакаїну порівняно з тими, хто отримував лише бупівакаїн. Окрім того, післяопераційна аналгезія тривала в 4 рази довше в групі мідазоламу-бупівакаїну порівняно з групою бупівакаїну без затримки повного відновлення моторного блоку та сечовипускання. У проспективному рандомізованому дослідженні хворих, яким проводили проктологічні операції, M.H. Kim і Y.M. Lee [95] порівнювали ефекти інтратекального введення гіпербаричного 0,5% бупівакаїну окремо з інтратекальним гіпербаричним 0,5% бупівакаїном з мідазоламом (1 і 2 мг). Встановлено, що додавання 1 або 2 мг мідазоламу інтратекально подовжує післяопераційну аналгетичну дію бупівакаїну на 2 і 4 год відповідно порівняно з контрольною групою. Механізмом, за допомогою якого мідазолам забезпечує аналгезію, вважається те, що основним місцем дії бензодіазепінів є пресинаптичні ГАМК-рецептори в задньому розі спинного

мозку [105]. Мідазолам знижує збудливу синаптичну передачу, що призводить до зниження збудливості нейронів рогу спинного мозку [106]. Отже, додавання інтратекального мідазоламу може посилити антиноцицептивну дію опіоїдів. Інтратекальний мідазолам індукуює антиноцицепцію, діючи як прямий агоніст каппа- і дельта опіоїдних рецепторів у спинному мозку [107]. Інтратекальне введення мідазоламу не викликає нейротоксичної дії. T. Nishiyama та ін. [108] не виявили жодного гістопатологічного ушкодження спинного мозку у котів після прямого впливу 10 мг мідазоламу впродовж 6 год. Кілька досліджень на людях свідчать про відсутність неврологічного дефіциту після інтратекального введення мідазоламу [101, 109]. У когортному дослідженні за участю 1100 пацієнтів 547 отримували інтратекально мідазолам (2 мг) у вигляді ізотонічного розчину без консерванту, A.P. Tucker та співавт. [110] після 1 міс післяопераційного моніторингу не виявили суттєвої різниці між групою інтратекального мідазоламу та контрольною групою неврологічних ускладнень, включно із синдромом кінського хвоста, адгезивним арахноїдитом, поперечним мієлітом, паралічем або дисфункцією сечового міхура чи кишечнику.

Багато анестезіологів застосовують мідазолам перед операцією з метою забезпечення анксіолізу. У цьому контексті антероградна амнезія є бажаним побічним ефектом бензодіазепінів, оскільки зниження пам'яті підвищує толерантність пацієнта до хірургічних та діагностичних процедур [111]. Зокрема, зафіксовано, що бензодіазепіни короткої дії зменшують вираженість тривоги, зменшують потребу в дозі анестетика та знижують частоту розвитку післяопераційної нудоти та блювання без подовження періоду відновлення [112].

Важливо відмітити, що попри популярність періопераційного застосування бензодіазепінів, кілька досліджень поставили під сумнів їх анксіолітичні позитивні ефекти [113–114]. Бензодіазепіни можуть бути пов'язані з побічними ефектами, такими як колапс дихальних шляхів, апное, брадипное, парадоксальні реакції та післяопераційний делірій (ПОД) [115]. Окрім того, не всі пацієнти потребують анксіолізу, тому виникають сумніви щодо обґрунтування рутинного періопераційного введення бензодіазепінів.

Раніше також повідомлялося про можливий синергічний ефект бензодіазепінів і габапентиноїдів на післяопераційні ускладнення при ендопротезуванні [116]. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) застерігало від одночасного призначення бензодіазепінів і габапентиноїдів [117], припускаючи потенціювання ефекту з точки зору ризику респіраторних захворювань, депресії та седативного ефекту, аналогічно одночасному призначенню габапентиноїдів з опіоїдами [118].

Незважаючи на ці занепокоєння, існує недостатня кількість популяційних даних щодо поточного застосування бензодіазепінів із різними комбінаціями препаратів під час ортопедичних операцій у дорослих та їхнього впливу на кінцеві результати лікування хворих. Тому в дослідженні [84] використано велику базу даних, щоб визначити періопераційне застосування мідазоламу в умовах тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів (ПКС та ПКОС) та проаналізувати вплив на післяопераційні результати лікування та ускладнення. У результаті встановлено, що післяопераційний вплив застосування бензодіазепінів може суттєво відрізнятися залежно від одночасного застосування ад'ювантних препаратів та їх фармакокінетики. Хоча застосування мідазоламу пов'язане з вищою частотою падінь, не виявлено жодного впливу на виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПКД). Окрім того, ризики серцевих та легених ускладнень були меншими серед пацієнтів, у яких застосовували мідазолам. Навпаки, одночасне застосування мідазоламу та габапентиноїдів, як це зазвичай зазначається в протоколах пришвидшеного відновлення після операції, пов'язане

зі значним підвищенням ризиків розвитку ПКД та дихальної недостатності. Підвищена частота періопераційного засто- сування бензодіазепінів у комбінації з іншими седативними препаратами підкреслює важливість розгляду користі та шкоди для окремих пацієнтів. У поточному популяційному аналізі зафіксовано, що в США >75% усіх пацієнтів, які проходять ПКС та ПКoS, отримують мідазолам після операції.

ПКД не обов'язково може бути пов'язане із застосуванням бензодіазепінів короткої дії *per se*, але може включати додат- кові фактори ризику [119]. M.L. Wang та співавт. [66] зробили подібні висновки: періопераційне застосування мідазоламу не пов'язане з більш високою частотою ПКД у осіб літнього віку.

Сепсис є основною причиною летального наслідку в усьому світі з 20% смертністю серед госпіталізованих дорос- лих [120]. На сепсис припадає 40–50% усіх випадків гострого ураження нирок (ГУН), підвищуючи смертність до 60% [121]. Септичне ураження нирок може спричинити шоківий стан, синдром системної запальної відповіді та місцеве ураження органів, наприклад, запалення та ушкодження ниркових каналців. Посткондиціонувальний ефект анестетиків після встановлення септичного ГУН досі не з'ясований, хоча така клінічна ситуація трапляється набагато частіше.

У дослідженні A. Nata та співавт. [120] вивчали та порівнювали ефекти посткондиціонування дексмететомідину, мідазоламу та пропофолу на щурчій моделі септичного ГУН, зосереджуючись на шляху активації NF- κ B [122] як одного з маркерів у гострій фазі запальних реакцій при сепсисі. Засто- сування дексмететомідину загострювало ГУН через активацію шляху NF- κ B, тоді як застосування мідазоламу полегшувало ГУН шляхом пригнічення активації шляху NF- κ B у ниркових каналцях. Введення пропофолу не чинило явного впливу на ліпополісахарид (ЛПС)-індукований ГУН.

У клінічних дослідженнях, в яких порівнювали результати серед важкохворих пацієнтів, які отримували дексмететомідин, мідазолам і пропофол, виявлено, що лікування дексметето- мідіном може спричинити побічні ефекти, зокрема бради- кардію, тяжку артеріальну гіпотензію та зупинку серця, яка, можливо, призведе до зменшення ниркового кровотоку [123]. Субклінічні дані свідчать про те, що дексмететомідин може знижувати оксигенацію медулярної частини нирки, а також нирковий кровотік залежно від дози у важкохворих дорос- лих у відділеннях інтенсивної терапії, аналогічні явища від- мічали на здорових тваринах [124]. Посткондиціонувальний ефект анестетиків після встановлення септичного ГУН досі не з'ясований, хоча така клінічна ситуація трапляється на- багато частіше.

У декількох субклінічних дослідженнях встановлено, що мідазолам може пригнічувати активацію шляху NF- κ B у ма- крофагах людини та зменшувати кількість медіаторів запалення [125–126]. Введення мідазоламу після сепсису, індуко- ваного ЛПС, могло зменшити вираженість запальної реакції та септичного ГУН через пригнічення активації NF- κ B у нир- кових каналцях.

Отже, сучасний внутрішньовенний гіпнотик мідазолам має низку позитивних характеристик, якщо порівнювати з іншими бензодіазепінами, і займає провідну позицію у групі препаратів цього класу. Мідазолам рекомендується для седації під час діагностичних або лікувальних процедур із застосуванням регіонарної анестезії або без неї, може бути препаратом вибору для премедикації перед хірургічним втручанням та седації у від- діленні інтенсивної терапії. Враховуючи його водорозчинність, може бути використаний для лікування епілептичного статусу. Мідазолам також можна застосовувати для анестезії у дітей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chen, L., Zhang, J., He, W., & Liu, W. (2021). Comparative Effects of Dexme- detomidine and Midazolam on Dreaming of Patients Undergoing Flexible Bronchos- copy During General Anesthesia. *Medical Science Monitor*, 27(27), e929000. doi: 10.12659/MSM.929000.

2. Smith, M. T., Eadie, M. J., & Brophy, T. O. (1981). The pharmacokinetics of midazolam in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 19, 271–278. doi: 10.1007/BF00562804.

3. Aitkenhead, A. R., Pepperman, M. L., Willatts, S. M., Coates, P. D., Park, G. R., Bodenham, A. R., ... Wallace, P. G. (1989). Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet*, 2(8665), 704–709.

4. Shapiro, J. M., Westphal, L. M., White, P. F., Sladen, R. N., & Rosenthal, M. H. (1986). Midazolam infusion for sedation in the intensive care unit: effect on adrenal function. *Anesthesiology*, 64, 394–398. doi: 10.1097/0000542-198603000-00022.

5. Greenblatt, D. J., Abernethy, D. R., Locniskar, A., Harmatz, J. S., Limjoco, R. A., & Shader R. I. (1984). Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anes- thesiology*, 61(1), 27–35.

6. Reves, J. G., Fragen, R. J., Vinik, H. R., & Greenblatt, D. J. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62, 310–324.

7. Amrein, R., & Hetzel, W. (1994). Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 92, 6–15.

8. Ziegler, W. H., Schalch, E., Leishman, B., & Eckert, M. (1983). Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hy- droxy metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16(1), 63–69. doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02272.x.

9. Bauer, T. M., Ritz, R., Haberthür, C., Ha, H. R., Hunkeler, W., Sleight, A. J., ... Haefeli, W. E. (1995). Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*, 346(8968), 145–147. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91209-6.

10. Power, B. M., Forbes, A. M., van Heerden, P. V., & Ilett, K. T. (1998). Pharma- cokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults. *Clinical Pharmacokinetics*, 34(1), 25–56. doi: 10.2165/00003088-199834010-00002.

11. Mandema, J. W., Tuk, B., van Steveninck, A. L., Breimer, D. D., Cohen, A. F., & Danhof, M. (1992). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 51(6), 715–728. doi: 10.1038/clpt.1992.84.

12. Lauen, P. M., Schwilden, H., Stoeckel, H., & Greenblatt, D. J. (1985). The ef- fects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 63(1), 61–64. doi: 10.1097/0000542-198507000-00009.

13. Kanto, J., Aaltonen, L., Himberg, J. J., & Hovi-Viander, M. (1986). Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesia & Analgesia*, 65(1), 15–20.

14. Halliday, N. J., Dundee, J. W., Collier, P. S., Loughran, P. G., & Harper K. W. (1985). Influence of plasma proteins on the onset of hypnotic action of intravenous midazolam. *Anaesthesia*, 40(8), 763–766. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11001.x.

15. Harper, K. W., Collier, P. S., Dundee, J. W., Elliott, P., Halliday, N. G., & Lowry, K. G. (1985). Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, 57(9), 866–871. doi: 10.1093/bja/57.9.866.

16. Vinik, H. R., Reves, J. G., Greenblatt, D. J., Abernethy, D. R., & Smith, L. R. (1983). The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiol- ogy*, 59(5), 390–394. doi: 10.1097/0000542-198310000-00005.

17. MacGilchrist, A. J., Birnie, G. G., Cook, A., Scobie, G., Murray, T., Watkinson, G., & Brodie, M. G. (1986). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrave- nous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut*, 27(2), 190–195. doi: 10.1136/gut.27.2.190.

18. Shafer, A., Doze, V. A., & White, P. F. (1990). Pharmacokinetic variability of mida- zolam infusions in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 18(9), 1039–1041. doi: 10.1097/00003246-199009000-00024.

19. Michalk, S., Moncorge, C., Fichelle, A., Huot, O., Servin, F., Farinotti, R., & Desmonts, J. M. (1988). Midazolam infusion for basal sedation in intensive care: absence of accumulation. *Intensive Care Medicine*, 15(1), 37–41. doi: 10.1007/BF00255634.

20. Byrne, A., Yeoman, P. M., & Mace, P. (1984). Accumulation of midazolam in patients receiving mechanical ventilation [letter]. *BMJ*, 289(6454), 1309. doi: 10.1136/bmj.289.6454.1309.

21. Malacrida, R., Fritz, M. E., Suter, P. M., & Crevoisier, C. (1992). Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 20(8), 1123–1126. doi: 10.1097/00003246-199208000-00010.

22. Driessen, J. J., Vree, T. B., & Guelen, P. J. (1991). The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 42(3), 149–155.

23. Maitre, P. O., Funk, B., Crevoisier, C., & Ha, H. R. (1989). Pharmacokinetics of midazolam in patients recovering from cardiac surgery. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37(2), 161–166. doi: 10.1007/BF00558225.

24. Shelly, M. P., Mendel, L., & Park, G. R. (1987). Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, 42(6), 619–626. doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb03086.x.

25. Park, G. R., Miller, E., & Navapurkar, V. (1996). What changes drug metabolism in critically ill patients. II: serum inhibits the metabolism of midazolam in human hepato- cytes. *Anaesthesia*, 51(1), 11–15. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07646.x.

26. Muller, C. M., Scierka, A., Stiller, R. L., Kim, Y. M., Cook, D. R., Lan- caster, J. R., ... Watkins, W. D. (1996). Nitric oxide mediates hepatic cytochrome P450 dysfunction induced by endotoxin. *Anesthesiology*, 84(6), 1435–1442. doi: 10.1097/0000542-199606000-00020.

27. Park, G. R., & Miller, E. (1996). What changes drug metabolism in critically ill patients. III: effect of preexisting disease on the metabolism of midazolam. *Anaesthesia*, 51(5), 431–434. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07785.x.

28. McConachie, I., & McGeachie, J. (1995). *Regional Anaesthetic Techniques*. In: Healy TEJ, Cohen RJ, eds. *Wylie and Churchill- Davidson's A Practice of Anaesthesia*. 6th ed. London: Edward Arnold, 708–734.

29. Ernest, D., & Cutler, D. J. (1992). Gentamicin clearance during contin- uous arteriovenous hemodiafiltration. *Critical Care Medicine*, 20(5), 586–589. doi: 10.1097/00003246-199205000-00007.

30. Flores-Pérez, C., Flores-Pérez, J., Moreno-Rocha, L. A., Chávez-Pacheco, J. L., Noguez-Mendez, N. A., Ramirez-Mendiola, B., ... Sarmiento-Arguello, L. (2023). Influ- ence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries. *Pharmaceutics*, 15(2), 440. doi: 10.3390/pharmaceutics15020440.

31. Park, J. Y., Kim, B. J., Lee, S. W., Kang, H., Kim, J. W., Jang, I. J., & Kim, J. G. (2019). Influence of Midazolam-Related Genetic Polymorphism on Conscious Sedation during Upper Gastrointestinal Endoscopy in a Korean Population. *Scientific Reports*, 9(1), 16001. doi: 10.1038/s41598-019-52517-7.

32. Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., Goddard, J. M., Tanner, M. S., & Tucker, G. T. (2002). Contribution of Midazolam and Its 1-Hydroxy Metabolite to Pre-

operative Sedation in Children: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 89(3), 428–437.

33. Dundee, J. W., Halliday, N. J., Harper, K. W., & Brogden, R. N. (1984). Midazolam: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, 28(6), 519–543. doi: 10.2165/00003495-198428060-00002.

34. Marçon, F., Guittet, C., Manso, M. A., Burton, I., Granier, L. A., Jacqmin, P., & Dupont, H. (2018). Population Pharmacokinetic Evaluation of ADV6209, an Innovative Oral Solution of Midazolam Containing Cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, 46–54. doi: 10.1016/j.ejps.2017.11.030.

35. Sagarin, M. J., Chiang, V., Sakles, J. C., Barton, E. D., Wolfe, R. E., Vissers, R. J., & Walls, R. M. (2002). Rapid Sequence Intubation for Pediatric Emergency Airway Management. *Pediatric Emergency Care*, 18(6), 417–423. doi: 10.1097/00006565-200212000-00004.

36. Woolsey, S. J., Beaton, M. D., Choi, Y. H., Dresser, G. K., Gryn, S. E., Kim, R. B., & Tirone, R. G. (2016). Relationships between Endogenous Plasma Biomarkers of Constitutive Cytochrome P450 3A Activity and Single-Time-Point Oral Midazolam Microdose Phenotype in Healthy Subjects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(4), 284–291. doi: 10.1111/bcpt.12492.

37. Liu, J.-Y., Guo, F., Wu, H.-L., Wang, Y., & Liu, J.-S. (2017). Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. *Molecular Medicine Reports*, 15(1), 169–179. doi: 10.3892/mmr.2016.6031.

38. Briner, A., De Roo, M., Dayer, A., Muller, D., Habre, W., & Vutskits, L. (2010). Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*, 112(3), 546–556. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181cd7942.

39. Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R. E., Izumi, Y., Benshoff, N. D., Dikranian, K., Zorumski, C. F., ... Wozniak, D. F. (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 876–882. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003.

40. Vutskits, L., Gascon, E., Tassonyi, E., & Kiss, J. Z. (2005). Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter *in vitro* dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*, 102(5), 970–976. doi: 10.1097/0000542-200505000-00016.

41. Mishra, S. K., Kang, J. H., Lee, C. W., Oh, S. H., Ryu, J. S., Bae, Y. S., & Kim, H. M. (2013). Midazolam induces cellular apoptosis in human cancer cells and inhibits tumor growth in xenograft mice. *Molecular Cell*, 36(3), 219–226. doi: 10.1007/s10059-013-0050-9.

42. Stevens, M. F., Werdehausen, R., Gaza, N., Hermanns, H., Kremer, D., Bauer, I., ... Braun, S. (2011). Midazolam activates the intrinsic pathway of apoptosis independent of benzodiazepine and death receptor signaling. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 36(4), 343–349. doi: 10.1097/AAP.0b013e318217a6c7.

43. Goneppanavar, U., Magazine, R., Periyadka, J. B., & Krishna, A. S. (2015). Intravenous dexmedetomidine provides superior patient comfort and tolerance compared to intravenous midazolam in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Pulmonary Medicine*, 727530. doi: 10.1155/2015/727530.

44. Leslie, K., Skrzypek, H., Paech, M. J., Kurowski, I., & Whybrow, T. (2007). Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study. *Anesthesiology*, 106(1), 33–42. doi: 10.1097/0000542-200701000-00010.

45. Kain, Z. N., & Caldwell-Andrews, A. A. (2003). Sleeping characteristics of adults undergoing outpatient elective surgery: a cohort study. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 15(7), 505–509. doi: 10.1016/j.jclinane.2003.02.002.

46. Chouchou, F., Khoury, S., Chauny, J. M., Denis, R., & Lavigne, G. J. (2014). Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Medicine Reviews*, 18(3), 273–282. doi: 10.1016/j.smrv.2013.07.002.

47. Knill, R. L., Moote, C. A., Skinner, M. I., & Rose, E. A. (1990). Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*, 73(1), 52–61. doi: 10.1097/0000542-199007000-00009.

48. Gögenur, I., Wildschjødzt, G., & Rosenberg, J. (2008). Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 100(1), 45–49. doi: 10.1093/bja/aem340.

49. Krenk, L., Jennum, P., & Kehlet, H. (2012). Sleep disturbances after fast-track hip and knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 109(5), 769–775. doi: 10.1093/bja/aes252.

50. Rosenberg-Adamsen, S., Skarbye, M., Wildschjødzt, G., Kehlet, H., & Rosenberg, J. (1996). Sleep after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 77(5), 572–575. doi: 10.1093/bja/77.5.572.

51. Tan, W., Miao, E., Jin, F., Ma, H., & Lu, H. (2016). Changes in First Postoperative Night Bispectral Index After Daytime Sedation Induced by Dexmedetomidine or Midazolam Under Regional Anesthesia. A Randomized Controlled Trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(3), 380–386. doi: 10.1097/AAP.0000000000000370.

52. Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., Onodera, M., Imanaka, H., & Nishimura, M. (2012). Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Medicine*, 38(12), 1982–1989. doi: 10.1007/s00134-012-2685-y.

53. McQuaid, K. R., & Laine, L. (2008). A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*, 67(6), 910–923. doi: 10.1016/j.gie.2007.12.046.

54. Cohen, L. B., Wechsler, J. S., Gaetano, J. N., Benson, A. A., Miller, K. M., Durkalski, V., & Aisenberg, J. (2006). Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *American Journal of Gastroenterology*, 101(5), 967–974. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x.

55. Riphaus, A., Rabofski, M., & Wehrmann, T. (2010). Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48, 392–397. doi: 10.1055/s-0028-1109765.

56. Thomson, A., Andrew, G., & Jones, D. B. (2010). Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25, 469–478. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06174.x.

57. Meining, A., Semmler, V., Kassem, A. M., Sander, R., Frankenberger, U., Burzin, M., ... Schmid, R. M. (2007). The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy*, 39, 345–349. doi: 10.1055/s-2006-945195.

58. Sipe, B. W., Rex, D. K., Latynovich, D., Overlay, C., Kinser, K., Bratcher, L., & Kareken, D. (2002). Propofol versus midazolam / meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal Endoscopy*, 55, 815–825. doi: 10.1067/mge.2002.124636.

59. Cohen, L. B. (2008). Patient monitoring during gastrointestinal endoscopy: why, when, and how? *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 18, 651–663. doi: 10.1016/j.giec.2008.06.015.

60. Patel, S., Vargo, J. J., Khandwala, F., Lopez, R., Trolli, P., Dumot, J. A., ... Zuccaro, G. (2005). Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *American Journal of Gastroenterology*, 100(12), 2689–2695. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00320.x.

61. Dreher, M., Ekkernkamp, E., Storre, J. H., Kabitz, H. J., & Windisch, W. (2010). Sedation during flexible bronchoscopy in patients with preexisting respiratory failure: midazolam versus Midazolam plus Alfentanil. *Respiration*, 79, 307–314. doi: 10.1159/000267227.

62. Barnett, A. M., Jones, R., & Simpson, G. (2016). A survey of bronchoscopy practice in Australia and New Zealand. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, 23(1), 22–28. doi: 10.1097/LBR.0000000000000251.

63. Smyth, C. M., & Stead, R. J. (2002). Survey of flexible fiberoptic bronchoscopy in the United Kingdom. *European Respiratory Journal*, 19(3), 458–463. doi: 10.1183/09031936.02.00103702.

64. Padmanabhan, U., Leslie, K., Eer, A. S., Maruff, P., & Silbert, B. S. (2009). Early Cognitive Impairment After Sedation for Colonoscopy: The Effect of Adding Midazolam and/or Fentanyl to Propofol. *Anesthesia & Analgesia*, 109(5), 1448–1455. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a6ad31.

65. Yan, Q., & Sheng, B. (2023). Effect of different doses of midazolam combined with fentanyl during painless bronchoscopy in adults. *American Journal of Translational Research*, 15(1), 563–572.

66. Wang, M.-L., Min, J., Sands, L. P., & Leung, J. M. (2021). Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium. *Anesthesia & Analgesia*, 133(3), 765–771. doi: 10.1213/ANE.0000000000005482.

67. Marcantonio, E. R., Juarez, G., Goldman, L., Mangione, C. M., Ludwig, L. E., Lind, L., ... Lee, T. H. (1994). The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, 272(19), 1518–1522.

68. Albrecht, S., Ihmsen, H., Hering, W., Geisslienger, G., Dingemase, J., Schwilden, H., & Schuttler, J. (1999). The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 65(6), 630–639. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90084-X.

69. Pastis, N. J., Yarmus, L. B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., ... Silvestri, G. A. (2019). Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest*, 155(1), 137–146. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.015.

70. Matsumoto, T., Kaneko, A., Fujiki, T., Kusakabe, Y., Noda, A., Tanaka, A., ... Mishima, M. (2022). Prevalence and characteristics of disinhibition during bronchoscopy with midazolam. *Respiratory Investigation*, 60(3), 345–354. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.010.

71. Katsurada, M., Tachihara, M., Katsurada, N., Takata, N., Sato, H., Mimura, C., ... Kobayashi, K. (2022). Randomized single-blind comparative study of the midazolam/pethidine combination and midazolam alone during bronchoscopy. *BMC Cancer*, 22, 539.

72. Magazine, R., Venkatachala, S. K., Goneppanavar, U., Surendra, V. U., Gudattu, V., & Chogtu, B. (2020). Comparison of midazolam and low-dose dexmedetomidine in flexible bronchoscopy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 23–30. doi: 10.4103/ijp.IJP_287_19.

73. Minami, D., Murakami, E., Shibata, Y., Nakamura, K., Kishino, T., Takigawa, N., ... Shibayama, T. (2021). End-tidal capnographic monitoring during flexible bronchoscopy under fentanyl and midazolam sedation. *Annals of Palliative Medicine*, 10(8), 8665–8671. doi: 10.21037/apm-21-1009.

74. Sumi, T., Kamada, K., Sawai, T., Shijubou, N., Yamada, Y., Nakata, H., ... Chiba, H. (2021). Sedation with fentanyl and midazolam without oropharyngeal anesthesia compared with sedation with pethidine and midazolam with oropharyngeal anesthesia in ultrathin bronchoscopy for peripheral lung lesions. *Respiratory Investigation*, 59(2), 228–234. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.001.

75. Hughes, C. G., McGrane, S., & Pandharipande, P. P. (2012). Sedation in the intensive care setting. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 4, 53–63. doi: 10.2147/CPAA.S26582.

76. Wen, J., Ding, X., Liu, C., Jiang, W., Xu, Y., Wei, X., & Liu, X. (2023). A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in patients with mechanical ventilation in ICU: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 18(11), e0294292. doi: 10.1371/journal.pone.0294292.

77. Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gelinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), 825–873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.

78. Young, C. C., & Prielipp, R. C. (2001). Benzodiazepines in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 17(4), 843–862. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70183-4.

79. Fragen, R. J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical Therapeutics*, 19(3), 405–19, discussion 367–368. doi: 10.1016/s0149-2918(97)80126-9.

80. Milbrandt, E. B., Deppen, S., Harrison, P. L., Shintani, A. K., Speroff, T., Stiles, R. A., ... Ely, E. W. (2004). Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 32(4), 955–962. doi: 10.1097/01.ccm.0000119429.16055.92.

81. Sanchez, D., Brennan, K., Al Sayfe, M., Shunker, S. A., Bogdanoski, T., Hedges, S., ... Frost, S. A. (2020). Frailty, delirium and hospital mortality of older adults admitted to intensive care: the Delirium (Deli) in ICU study. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 609. doi: 10.1186/s13054-020-03318-2.

82. van den Boogaard, M., Schoonhoven, L., Evers, A. W., van der Hoeven, J. G., van Achterberg, T., & Pickkers, P. (2012). Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Critical Care Medicine*, 40(1), 112–118. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822e9fc9.

83. Salluh, J. I., Wang, H., Schneider, E. B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., ... Stevens, R. D. (2015). Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h2538. doi: 10.1136/bmj.h2538.

84. Athanassoglou, V., Cozowicz, C., Zhong, H., Illescas, A., Poeran, J., Liu, J., ... Mentsoudis, S. G. (2022). Association of perioperative midazolam use and complications: a population-based analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 47(4), 228–233. doi: 10.1136/rapm-2021-102989.

85. Skrobik, Y., Leger, C., Cossette, M., Michaud, V., & Turgeon, J. (2013). Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Critical Care Medicine*, 41(4), 999–1008. doi: 10.1097/CCM.0b013e318275d014.

86. Talke, P., Chen, R., Thomas, B., Aggarwall, A., Gottlieb, A., Thorborg, P., ... Kallio, A. (2000). The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 90(4), 834–839. doi: 10.1097/0000539-200004000-00011.

87. Prakash, S. (2006). Analgesic Efficacy of Two Doses of Intrathecal Midazolam With Bupivacaine in Patients Undergoing Cesarean Delivery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 31(3), 221–226. doi: 10.1016/j.rapm.2006.02.006.
88. Serrao, J. M., Stubbs, S. C., Goodchild, C. S., & Gent, J. P. (1989). Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. *Anesthesiology*, 70(5), 780–786. doi: 10.1097/0000542-198905000-00013.
89. Nishiyama, T., & Hanaoka, K. (2003). Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on acute thermal- or inflammatory-induced pain. *Anesthesia & Analgesia*, 96(5), 1386–1391. doi: 10.1213/01.ANE.0000057606.82135.7D.
90. Serrao, J. M., Marks, R. L., Morley, S. J., & Goodchild, C. S. (1992). Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: A controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain*, 48(1), 5–12. doi: 10.1016/0304-3959(92)90125-U.
91. Batra, Y. K., Jain, K., Chari, P., Dhillon, M. S., Shaheen, B., & Reddy, G. M. (1999). Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better postoperative analgesia without prolonging recovery. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37(10), 519–523.
92. Valentine, J. M., Lyons, G., & Bellamy, M. C. (1996). The effect of intrathecal midazolam on postoperative pain. *European Journal of Anaesthesiology*, 13(6), 589–593. doi: 10.1046/j.1365-2346.1996.00044.x.
93. Nishiyama, T., Yokoyama, T., & Hanaoka, K. (1998). Midazolam improves post-operative epidural analgesia with continuous infusion of local anaesthetics. *Canadian Journal of Anaesthesiology*, 45(6), 551–555. doi: 10.1007/BF03012706.
94. Naguib, M., Gammal, M., Elhattab, Y. S., & Seraj, M. (1995). Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Canadian Journal of Anaesthesiology*, 42(9), 758–764. doi: 10.1007/BF03011172.
95. Kim, M. H., & Lee, Y. M. (2001). Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 86(1), 77–79. doi: 10.1093/bja/86.1.77.
96. Johansen, M. J., Grader, T. L., Satterfield, W. C., Baze, W. B., Hildebrand, K., Trissel, L., & Hassenbusch, S. J. (2004). Safety of continuous Intrathecal midazolam in the sheep model. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1528–1535. doi.org/10.1213/01.ane.0000120086.35289.9d
97. Bahar, M., Cohen, M. L., Grinshpon, Y., & Chanimov, M. (1998). Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 44(2), 208–215. doi: 10.1007/BF03013011.
98. Malinowsky, J. M., Cozian, A., Lepage, J. Y., Mussini, J. M., Pinaud, M., & Souron, R. (1991). Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*, 75(1), 91–97. doi: 10.1097/0000542-199107000-00015.
99. Svensson, B. A., Welin, M., Gordh, T. Jr., & Westman, J. (1995). Chronic subarachnoid midazolam (Dormicum) in the rat; Morphologic evidence of spinal cord neurotoxicity. *Regional Anesthesia*, 20(5), 426–434.
100. Goodchild, C. S., & Noble, J. (1987). The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man: A pilot study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23(3), 279–285. doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03046.x.
101. Tucker, A. P., Mezzatesta, J., Nadeson, R., & Goodchild, C. S. (2004). Intrathecal midazolam II: Combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1521–1527. doi: 10.1213/01.ANE.0000112434.68702.E4.
102. Yaksh, T. L., & Allen, J. W. (2004). Preclinical insights into the implementation of intrathecal midazolam: A cautionary tale. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1509–1511. doi: 10.1213/01.ANE.0000121768.79904.7F.
103. Bharti, N., Madan, R., Mohanty, P. R., & Kaul, H. L. (2003). Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(9), 1101–1105. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00186.x.
104. Bousofara, M., Carles, M., Raucoules-Aime, M., Sellam, M. R., & Horn, J.-L. (2006). Effects of Intrathecal Midazolam on Postoperative Analgesia When Added to a Bupivacaine-Clonidine Mixture. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 31(6), 501–505. doi: 10.1016/j.rapm.2006.05.013.
105. Rudomin, P. (2002). Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 508, 157–170. doi: 10.1007/978-1-4615-0713-0_19.
106. Kohno, T., Wakai, A., Ataka, T., Ikoma, M., Yamakura, T., & Baba, H. (2006). Actions of midazolam on excitatory transmission in dorsal horn neurons of adult rat spinal cord. *Anesthesiology*, 104(2), 338–343. doi: 10.1097/0000542-200602000-00020.
107. Cox, R. F., & Collins, M. A. (2001). The effects of benzodiazepines on human opioid receptor binding and function. *Anesthesia & Analgesia*, 93(2), 354–358. doi: 10.1097/0000539-200108000-00024.
108. Nishiyama, T., Matuskawa, T., & Hanaoka, K. (1999). Acute phase histopathological study of spinally administered midazolam in cats. *Anesthesia & Analgesia*, 89(3), 717–720. doi: 10.1097/0000539-199909000-00035.
109. Yegin, A., Sanli, S., Dosemeci, L., Kayacan, N., Akbas, M., & Kasli, B. (2004). The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 21(8), 658–662. doi: 10.1017/s0265021504008129.
110. Tucker, A. P., Lai, C., Nadeson, R., & Goodchild, C. S. (2004). Intrathecal midazolam I: A cohort study investigating safety. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1512–1520. doi: 10.1213/01.ANE.0000087075.14589.F5.
111. O'Boyle, C. A. (1988). Benzodiazepine-Induced amnesia and anaesthetic practice: a review. *Psychopharmacology Series*, 6, 146–165.
112. Gurunathan, U., Rahman, T., Williams, Z., Vandeleur, A., Sriram, S., Harch, J., ... Royse, C. (2020). Effect of midazolam in addition to propofol and opiate sedation on the quality of recovery after colonoscopy: a randomized clinical trial. *Anesthesia & Analgesia*, 131(3), 741–750. doi: 10.1213/ANE.0000000000004620.
113. Reinhart, K., Dallinger-Stiller, G., Denhardt, R., Heinemeyer, G., & Eylich, K. (1985). Comparison of midazolam, diazepam and placebo i.m. as premedication for regional anaesthesia. A randomized double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 57(3), 294–299. doi: 10.1093/bja/57.3.294.
114. Fell, D., Derbyshire, D. R., Maile, C. J., Larsson, I. M., Ellis, R., Achola, K. J., & Smith, G. (1985). Measurement of plasma catecholamine concentrations. *British Journal of Anaesthesia*, 57(8), 770–774. doi: 10.1093/bja/57.8.770.
115. Olkkola, K. T., & Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 182, 335–360. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16.
116. Memsoudis, S., Cozowicz, C., & Poeran, J. (2021). Risk factors for post-operative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 46(1), 94–95. doi: 10.1136/rapm-2020-101617.
117. FDA (2020). FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, gralise, horizant) and pregabalin (Lyrica, lyrica Cr) when used with CNS depressants or in patients with lung problems. Retrieved from www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin.
118. Cozowicz, C., Bekeris, J., Poeran, J., Zubizarreta, N., Schwenk, E., Girardi, F., & Memsoudis, S. G. (2020). Multimodal pain management and postoperative outcomes in lumbar spine fusion surgery: a population-based cohort study. *Spine*, 45(9), 580–589. doi: 10.1097/BRS.0000000000003320.
119. Gonzalez Castro, L. N., Mehta, J. H., Braynov, J. B., & Mullen, G. J. (2017). Quantification of respiratory depression during pre-operative administration of midazolam using a non-invasive respiratory volume monitor. *PLoS One*, 12(2), e0172750. doi: 10.1371/journal.pone.0172750.
120. Hata, A., Yamamoto, M., Iwasaki, M., Morita, T., Ishikawa, M., & Sakamoto, A. (2023). Dexmedetomidine Might Exacerbate Acute Kidney Injury, While Midazolam Might Have a Postconditioning Effect: A Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Nippon Medical School*, 90(5), 387–397. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023_90-406.
121. Gomez, H., & Kellum, J. A. (2016). Sepsis-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 22(6), 546–553. doi: 10.1097/MCC.0000000000000356.
122. Matsuda, A., Jacob, A., Wu, R., Aziz, M., Yang, W.-L., Matsutani, T., ... Wang, P. (2012). Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. *Journal of Nippon Medical School*, 79(1), 4–18. doi: 10.1272/jnms.79.4.
123. Shehaby, Y., Howe, B. D., Bellomo, R., Arabi, Y. M., Bailey, M., Bass, F. E., ... Webb, S. A. (2019). Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 380(26), 2506–2517. doi: 10.1056/NEJMoa1904710.
124. Plummer, M. P., Lankadeva, Y. R., Finnis, M. E., Harrois, A., Harding, C., Peiris, R. M., ... Deane, A. M. (2021). Urinary and renal oxygenation during dexmedetomidine infusion in critically ill adults with mechanistic insights from an ovine model. *Journal of Critical Care*, 64, 74–81. doi: 10.1016/j.jcrr.2021.03.004.
125. Joo, H. K., Oh, S. C., Cho, E. J., Park, K. S., Lee, J. Y., Lee, E. J., ... Jeon, B. H. (2009). Midazolam inhibits tumor necrosis factor- α -induced endothelial activation: involvement of the peripheral benzodiazepine receptor. *Anesthesiology*, 110(1), 106–112. doi: 10.1097/ALN.0b013e318190bc69.
126. Horiguchi, Y., Ohta, N., Yamamoto, S., Koide, M., & Fujino, Y. (2019). Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling. *International Immunopharmacology*, 66, 373–382. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.050.

Midazolam in modern anesthesia and intensive care

I.I. Lisnyy, K.A. Zakalska

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. The article is devoted to the possibilities of using midazolam in anesthetic practice. This short-acting benzodiazepine hypnotic can enhance the analgesic effect of other anesthetics, but does not have such an effect by itself. The advantage of this drug is its minimal effect on the cardiovascular system. Midazolam has been shown to be one of the most commonly used sedatives during diagnostic invasive procedures and in intensive care units.

Key words: midazolam; benzodiazepines; sedation; intensive care.

Адреса для листування:

Лісний Іван Іванович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: woodmanivan@yahoo.com

Correspondence:

Ivan Lisnyy

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: woodmanivan@yahoo.com

І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, Ю.В. Мороз

ХЛЛ у контексті доказової медицини: як міжнародні рекомендації співвідносяться з українською практикою?

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

Одержано 4.12.2024

Прийнято до друку 12.12.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33857

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) — це індолентне хронічне лімфопроліферативне захворювання, що характеризується моноклональною проліферацією В-лімфоцитів. Проведено аналіз сучасних рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) та Уніфікованого клінічного протоколу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України щодо лікування ХЛЛ. Встановлено, що сучасна терапія базується на індивідуальному підході з урахуванням генетичних маркерів, загального стану здоров'я пацієнтів і супутніх хвороб. Окреслено переваги таргетної терапії, зокрема роль інгібіторів тирозинкінази Брутона (ВТКі) та BCL2, у лікуванні ХЛЛ на різних етапах терапії. Результати дослідження підкреслюють важливість інтеграції міжнародного досвіду в національну практику.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія; мутації; TP53; del(17p); інгібітори тирозинкінази Брутона.

ВСТУП

ХЛЛ характеризується клональною проліферацією та прогресивним накопиченням морфологічно зрілих, типово CD5-позитивних В-лімфоцитів у крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах та селезінці [1]. Вона є найпоширенішим типом лейкемії серед дорослого населення країн Заходу [2–3].

Річна захворюваність становить 4–6 на 100 000 осіб у США та Європі [4–5]. Ці показники стрімко зростають з віком, досягаючи >30 випадків на 100 000 населення у осіб старше 80 років. Майже 70% усіх пацієнтів із ХЛЛ у США віком старше 65 років на момент діагностики, а медіана віку при діагностиці становить 71 рік [6]. У Європі медіана віку при діагностиці становить 71 рік у чоловіків та 74 роки у жінок [7].

Розподіл випадків за статеву ознакою в США вказує на значне переважання чоловіків у структурі захворюваності на ХЛЛ. Зокрема, приблизне співвідношення чоловіків до жінок становить від 1,2:1 до 1,7:1 з щорічною захворюваністю 6,75 і 3,65 випадків на 100 000 населення серед чоловіків і жінок відповідно [3, 8].

Подібні показники річної захворюваності відмічаються в Європі, де співвідношення чоловіків до жінок становить 5,87 і 4,01 випадків на 100 000 населення відповідно [5].

У патогенезі ХЛЛ відіграють роль географічні фактори та спадкові генетичні аномалії [9]. Захворюваність на ХЛЛ значно вища в західній півкулі порівняно з Азією та Африкою [8]. Існує генетично зумовлена схильність до розвитку ХЛЛ, що призводить до 8,5-кратного підвищення ризику його виникнення за наявності хворих з ХЛЛ серед членів однієї родини [10–11]. Частота ХЛЛ є вищою у монозиготних близнюків порівняно з дизиготними [12–13].

Встановлення діагнозу ХЛЛ потребує наявності $\geq 5 \cdot 10^9/\text{л}$ моноклональних В-лімфоцитів у периферичній крові, що утримується більше ніж 3 міс. Клональність циркулювальних В-лімфоцитів має бути підтверджена за допомогою проточної цитометрії.

Лейкемічні клітини, що виявляються в мазку крові, є характерними дрібними лімфоцитами зрілого вигляду з вузьким обідком цитоплазми та щільним ядром, в якому наявні розрізні ядра та відмічається частково агрегований хроматин. Можуть фіксуватися і більші за розміром атипові лімфоцити або пролімфоцити, але їхній вміст не має перевищувати 55% [14].

За відсутності лімфаденопатії або органомегалії, цитопеній або клінічних симптомів, абсолютну кількість моноклональних В-лімфоцитів $< 5 \cdot 10^9/\text{л}$, що залишається стабільною впродовж 3 міс, позначають терміном «моноклональний В-лімфоцитоз» (МВЛ) [14]. Наявність цитопенії, спричиненої типовим кістковомозковим інфільтратом, є основою для встановлення діагнозу ХЛЛ незалежно від кількості В-лімфоцитів у периферичній крові або ураження лімфовузлів [14–15].

МВЛ прогресує у ХЛЛ з частотою близько 1–2% на рік [15].

МВЛ виявляють у близько 10–15% здорових осіб віком понад 40 років, що робить його одним із найпоширеніших передракових станів у людей [16–17]. Окрім ризику прогресування від МВЛ до ХЛЛ, що потребуватиме лікування, пацієнти з МВЛ з високим або низьким рівнем лімфоцитів мають підвищений ризик інфекцій та лімфопроліферативних захворювань [16, 18–19].

Дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (ДКЛЛ) та ХЛЛ розглядаються як форми одного захворювання [20].

Діагноз ДКЛЛ встановлюється за умови рівня моноклональних В-лімфоцитів у периферичній крові на рівні $< 5 \cdot 10^9/\text{л}$ та наявності лімфаденопатії та/або спленомегалії за відсутності цитопеній, що вказують на ураження кісткового мозку [21–22].

Хоча ДКЛЛ має циркулювальний клон, діагноз необхідно підтвердити результатами гістологічної оцінки біоптату з лімфатичного вузла, якщо це можливо [22].

Для встановлення стадії захворювання у пацієнтів з ХЛЛ використовуються системи Rai та Binet. Обидві системи засновані на даних фізикального огляду (наявності уражених лімфовузлів, сплено- та гепатомегалії) та показників загального аналізу крові (виявлення анемії або тромбоцитопенії).

Система Rai (табл. 1) розподіляє пацієнтів на прогностичні групи залежно від наявності лімфоцитозу, ураження лімфовузлів, гепатомегалії або спленомегалії, рівнів гемоглобіну (Hb) та тромбоцитів. У 1987 р. до цієї системи було внесено зміни, після яких кількість прогностичних груп скоротилася від 5 до 3 [22].

Система Binet стратифікує хворих у 3 прогностичні групи, спираючись на кількість уражених ділянок, рівні Hb та тромбоцитів. Вона враховує 5 потенційних ділянок ураження: шийна, аксиллярна (пахова), пахова лімфаденопатія (однобічна або двобічна), селезінка і печінка.

Таблиця 1. Система встановлення стадії ХЛЛ за Binet та Rai

Система встановлення стадії за Binet		
Стадія А	Hb ≥ 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити $\geq 100 \cdot 10^9$ /л	
Стадія В	< 3 ділянок ураження лімфоїдної тканини	
Стадія С	Hb ≥ 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити $\geq 100 \cdot 10^9$ /л	
	≥ 3 ділянок ураження лімфоїдної тканини	
	Hb < 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити $< 100 \cdot 10^9$ /л	
Система встановлення стадії за Rai		
Низький ризик	Стадія 0	Лімфоцитоз $> 5 \cdot 10^9$ /л
Середній ризик	Стадія I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія
	Стадія II	Лімфоцитоз і гепатомегалія та/або спленомегалія з лімфаденопатією або без неї
Високий ризик	Стадія III	Лімфоцитоз і Hb < 110 г/л (6,83 ммоль/л з лімфаденопатією / органомегалією або без них
	Стадія IV	Лімфоцитоз і тромбоцити $< 100 \cdot 10^9$ /л з лімфаденопатією / органомегалією або без них

Таблиця 2. Прогностична шкала CLL-IPI

CLL-IPI		
Del(17p) або мутація <i>TP53</i>		4
Немутований статус <i>IGHV</i>		2
β -2-мікроглобулін $> 3,5$ мг/л		2
Rai, стадії I–IV		1
Вік > 65 років		1
Сукупний бал CLL-IPI	Категорія ризику	5-річна виживаність без терапії, %
0–1	Низький	78
2–3	Середній	54
4–6	Високий	32
7–10	Дуже високий	0

Обидві системи спираються виключно на фізичне обстеження та стандартні лабораторні тести і не потребують ультразвукового дослідження, комп'ютерної (КТ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Міжнародний прогностичний індекс хронічного лімфоцитарного лейкозу (International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia — CLL-IPI) (табл. 2) враховує стадію, вік, статус за наявністю мутації *TP53*, статус за наявністю мутації *IGHV* і сироватковий рівень бета-2-мікроглобуліну та виділяє 4 різні прогностичні підгрупи, що дозволяють прогнозувати загальну виживаність (overall survival rate — OS).

Цю прогностичну модель розроблено для ідентифікації 3 груп хворих:

- пацієнти, яким не показане лікування (низький ризик), оскільки у них передбачається дуже сприятливий прогноз без терапії;
- особи, які, як правило, демонструють досить задовільні клінічні результати при застосуванні хімієімунотерапії (ХІТ) (середній та середній / високий ризик), особливо якщо інноваційні засоби недоступні для терапії першої лінії;
- пацієнти, які мають отримувати засоби таргетної терапії у межах першої лінії лікування, оскільки хімієтерапія (ХТ) є неефективною (дуже високий ризик).

Проте у зв'язку з підвищенням частоти застосування засобів таргетної терапії як першої лінії лікування незалежно від профілю факторів ризику пацієнта роль CLL-IPI необхідно уточнити додатково.

Початок лікування передбачає наявність чіткого задокументованого «активного захворювання». Стан пацієнта має відповідати принаймні 1 з наступних критеріїв [14]:

- ознаки прогресуючої недостатності функції кісткового мозку, що проявляється розвитком або підвищенням ступеня тяжкості анемії та/або тромбоцитопенії. Зазвичай пороговими для необхідності початку терапії вважаються рівні Hb < 100 г/л ($< 6,21$ ммоль/л) або тромбоцитів $< 100 \cdot 10^9$ /л;
- масивна (тобто ≥ 6 см нижче лівої реберної дуги) або прогресуюча, або симптомна спленомегалія;
- масивна (тобто ≥ 10 см за найбільшим діаметром) або прогресуюча, або симптомна лімфаденопатія;
- прогресуючий лімфоцитоз зі збільшенням на $\geq 50\%$ протягом 2-місячного періоду або час подвоєння кількості лімфоцитів (ЧПЛ) < 6 міс;
- аутоімунні ускладнення, зокрема анемія або тромбоцитопенія, що незадовільно відповідають на терапію кортикостероїдами;
- симптомне або функціональне екстранодальне ураження (наприклад шкіри, нирок, легень, хребта);

- зумовлені захворюванням симптоми, що визначаються наявністю будь-якої з наступних ознак:

- незаплановане зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ за останні 6 міс;
- значна підвищена втомлюваність (на рівні ≥ 2 балів за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG);
- епізоди підвищення температури тіла $\geq 38,0^\circ\text{C}$ протягом ≥ 2 тиж без ознак інфекції;
- профузне нічне підвищення потовиділення протягом ≥ 1 міс без ознак інфекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження охоплює дійсні рекомендації щодо лікування ХЛЛ.

Використані методи включали текстовий аналіз та виявлення відмінностей у рекомендаціях.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Це дослідження проводить порівняльний аналіз 2 ключових настанов з лікування ХЛЛ: рекомендацій NCCN (Version 1.2025), ESMO (2024) з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги МОЗ України (www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_1635_ukpmd_hll.pdf). Метою дослідження є виявлення та оцінка відмінностей і подібностей між цими настановами для надання рекомендацій щодо поліпшення та оновлення клінічної практики.

Джерела даних

Актуальні версії настанов з лікування NCCN, ESMO та МОЗ України отримані безпосередньо з офіційних вебсайтів та публікацій. Настанови NCCN завантажені з вебсайту NCCN (www.nccn.org), настанови ESMO з вебсайту ESMO (www.esmo.org), а українські настанови з офіційного вебсайту МОЗ України (www.moz.gov.ua).

Критерії відбору

Для цього дослідження відібрані найбільш актуальні версії настанов станом на липень 2024 р. Усі документи ретельно перевірені, щоб переконатися в їх офіційності та повноті, а також у тому, що вони надають комплексні рекомендації щодо діагностики, встановлення стадії та лікування ХЛЛ.

РЕЗУЛЬТАТИ

Активна очікувальна тактика «Watch & Wait» залишається найкращою стратегією для всіх пацієнтів за відсутності симптомів захворювання. Лікування стає необхідним, якщо

у хворих розвиваються симптоми або проявляються ознаки прогресування хвороби. Певні хворі із легкими формами стабільних цитопеній можуть продовжувати активне спостереження, а інші причини анемії або тромбоцитопенії слід виключити [14].

Рекомендації NCCN, як і Уніфікований клінічний протокол, насамперед розподіляють можливі схеми лікування за наявністю або відсутністю мутацій *TP53* та делеції 17-ї хромосоми (*del(17p)*). Водночас рекомендації ESMO додатково стратифікують пацієнтів на ХЛЛ за мутаційним статусом *IGHV*.

Перша лінія терапії

Лікування ХЛЛ без мутації *TP53* та *del(17p)*

ХІТ була основним методом лікування до введення нових агентів. Пуринові аналоги (флударабін, пентостатин) та алкілувальні агенти (циклофосфамід, бендамустин, хлорамбуцил) застосовувалися в комбінації з моноклональними антитілами проти CD20. Варто зазначити, що режим флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб (FCR) асоціюється з близько 7% ризиком розвитку вторинного мієлоїдного злоякісного захворювання протягом медіани спостереження в 58 міс [23]. Тепер ХІТ має обмежене значення в лікуванні ХЛЛ, оскільки цей клас препаратів поступається ефективністю ВТКі та схемам на основі інгібіторів BCL2 в різних клінічних ситуаціях.

У рекомендації NCCN ХІТ-схемам відводиться вторинне значення, відносячи FCR та комбінацію бендамустину з анти-CD20 моноклональним антитілом до схем, корисних у певних обставинах. Так, вони мають місце у специфічних клінічних ситуаціях, коли новітні препарати недоступні, їхнє застосування протипоказане, пацієнтові рекомендована швидка циторедукція або ж для молодих пацієнтів з немутованим статусом *IGHV* та без значної коморбідної патології.

У редакції рекомендацій ESMO 2021 р. FCR та CLBO (хлорамбуцил + обінутузумаб) мають рівень доказовості ІА і показані всім пацієнтам без мутації *TP53* та *del(17p)* незалежно від мутаційного статусу *IGHV* та соматичного статусу.

У проміжному оновленні рекомендацій ESMO від 3.07.2024 р. проведення ХІТ обмежене схемою FCR, дозволено лише для пацієнтів зі збереженим соматичним статусом і мутованим статусом *IGHV*, а рівень доказовості змінено на ІВ.

Роль ХІТ-схем лікування в Уніфікованому клінічному протоколі значно більше виражена, зокрема наявні опції ХІТ, що були виключені з останніх редакцій міжнародних рекомендацій (табл. 3).

До Уніфікованого клінічного протоколу також увійшли такі альтернативні схеми ХІТ, як CVP + R (циклофосфамід + вінкрестин + преднізолон + ритуксимаб), FR (бендамустин + ритуксимаб), Clb + R (хлорамбуцил + ритуксимаб), FCR-редуктована, жодна з яких не фіксується в актуальних редакціях міжнародних рекомендацій. Водночас у рекомендаціях NCCN та Уніфікованому клінічному протоколі застосовується комбінація високодозового метилпреднізолону з анти-CD20 моноклональним антитілом, що відсутня серед рекомендацій ESMO.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом, схема BR (бендамустин + ритуксимаб) має розглядатися для пацієнтів із задовільним загальним станом віком >65 років з огляду на підвищений ризик інфекцій та вторинних мієлоїдних новоутворень при застосуванні схеми FCR.

Застосування новітніх препаратів — зокрема ВТКі, інгібіторів BCL2, PI3-кінази поширене в міжнародних рекомендаціях у всіх лініях терапії ХЛЛ. Однак до проміжного оновлення рекомендацій ESMO вони не включали застосування занубрутинібу, а акалабрутиніб приймали лише в режимі монотерапії.

Рекомендації NCCN натомість надають опції застосування акалабрутинібу в комбінації з обінутузумабом та занубрутинібу. Ці схеми додано до рекомендацій ESMO в проміжному оновленні.

В Уніфікованому клінічному протоколі застосування ВТКі у першій лінії терапії обмежене ібрутинібом та акалабрутині-

бом в режимі монотерапії. Обидва препарати є ковалентними необоротними інгібіторами, однак при застосуванні ібрутинібу значно вища імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень. Порівняно з ібрутинібом акалабрутиніб проявляє приблизно однакову здатність до інгібування ВТК [24], але без побічних ефектів на інші кінази [25–26], що, ймовірно, пояснює деякі побічні ефекти ібрутинібу [27]. Акалабрутиніб, схоже, має менший інгібувальний вплив на здорові Т-клітини порівняно з ібрутинібом, вірогідно, завдяки своїй вищій селективності [27].

Дослідження ефективності та токсичності ібрутинібу в першій лінії терапії проводилося в рандомізованих дослідженнях ІІІ фази ILLUMINATE (G-CLB проти G-ібрутинібу) [28] та ALLIANCE (BR проти ібрутинібу, проти R-ібрутинібу) для осіб літнього віку / коморбідних пацієнтів [29]; ECOG E-1912 (FCR проти R-ібрутинібу) для молодшої категорії хворих із задовільним соматичним статусом [30]. Усі ці дослідження свідчили про перевагу щодо виживаності без прогресування (Progression-free survival — PFS) порівняно з ХІТ-схемами лікування. Перевага щодо OS була вказана лише в дослідженні E-1912.

У дослідженні RESONATE-2 при середньому періоді спостереження близько 5 років ібрутиніб зумовив кращу загальну відповідь на терапію (Overall response rate — ORR; $p < 0,0001$) та значно довший PFS ($p < 0,0001$) порівняно з хлорамбуцилом у пацієнтів віком старше 65 років без мутації *del(17p)* [31].

Також 5-річна OS була вищою при застосуванні ібрутинібу (без виключення пацієнтів, які перейшли з хлорамбуцилу на ібрутиніб). Ібрутиніб також сприяв підвищенню PFS порівняно з хлорамбуцилом у пацієнтів з ХЛЛ високого ризику, і оцінка 5-річних показників PFS становила 79 та 67% відповідно для пацієнтів з делецією 11q та немутованим статусом *IGHV* [31]. Дані довготривалого спостереження підтвердили стійку перевагу ібрутинібу як першої лінії терапії за показником PFS для пацієнтів з ХЛЛ, включно з хворими з геномним характеристиками високого ризику, такими як немутований статус *IGHV* (коефіцієнт ризику (hazard ratio — HR) = 0,109) або делеція 11q (HR=0,033) [32].

Монотерапію ібрутинібом затверджено як першу лінію терапії для всіх пацієнтів на основі результатів дослідження RESONATE-2, в якому встановлено ефективність монотерапії ібрутинібом як першої лінії терапії тільки для хворих віком >65 років без *del(17p)* [31–32].

Комбінацію ібрутиніб + обінутузумаб схвалено FDA для першої лінії терапії на основі результатів дослідження iLLUMINATE, причому не проводилося рандомізованих клінічних досліджень, які б порівнювали ефективність застосування цієї схеми терапії із прийомом ібрутинібу в монорежимі [33].

Занубрутиніб є високоселективним / специфічним ковалентним ВТКі, що схвалений FDA для лікування ХЛЛ у січні 2023 р. У дослідженні ІІІ фази SEQUOIA занубрутиніб зумовив ліпшу загальну відповідь на лікування та статистично значуще підвищення безрецидивної виживаності порівняно з BR у пацієнтів з нелікованою ХЛЛ без *del(17p)* / мутації *TP53* (HR=0,42; $p < 0,0001$) [34]. Аналіз підгруп біомаркерів у дослідженні SEQUOIA підтвердив, що перевага за показником PFS при застосуванні занубрутинібу відмічалася у всіх підгрупах, включно з пацієнтами з *del(11q)* ($p < 0,001$), немутованим статусом *IGHV* ($p < 0,0001$) та мутованим *IGHV* ($p < 0,01$) [35].

У дослідженні ІІІ фази ELEVATE-TN акалабрутиніб у комбінації з обінутузумабом зумовили вищу безрецидивну виживаність порівняно з хлорамбуцилом + обінутузумабом у пацієнтів з раніше нелікованою ХЛЛ [36]. Акалабрутиніб + обінутузумаб зумовили перевагу в PFS як у пацієнтів з немутованим *IGHV* ХЛЛ, так і з мутованим *IGHV* ХЛЛ порівняно з хлорамбуцилом + обінутузумабом. При медіані спостереження 75 міс 72-місячний показник PFS був вищим у групі з акалабрутинібом + обінутузумабом порівняно з акалабрутинібом (78 vs 62%). Також

Таблиця 3. Схеми лікування ХЛЛ за рекомендаціями

Перша лінія			
Лікування ХЛЛ без мутацій P53 / del(17p)			
NCCN версія 3.2024	ESMO 2021	ESMO 2024	Уніфікований клінічний протокол (2022)
Переважні схеми ☐ Акалабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Занубрутиніб Інші рекомендовані схеми ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб + ритуксимаб ☐ Ібрутиніб + венетоклак Корисні за певних обставин ☐ FCR ☐ Бендамустин + anti-CD20 mAb ☐ Обінутузумаб ± хлорамбуцил ☐ Високодозовий метилпреднізолон + anti-CD20 mAb	Немутований статус IGHV, пацієнти зі збереженим соматичним статусом ☐ Ібрутиніб ☐ FCR Пацієнти з порушеним соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Обінутузумаб + хлорамбуцил Мutowаний статус IGHV, пацієнти зі збереженим соматичним статусом ☐ FCR ☐ Ібрутиніб Пацієнти з порушеним соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Хлорамбуцил + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб	Мutowаний статус IGHV, пацієнти зі збереженим соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб + венетоклак ☐ Ібрутиніб ☐ Аналабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Занубрутиніб ☐ ХІТ: FCR Пацієнти з порушеним соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Акалабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Занубрутиніб ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак Немутований статус IGHV, пацієнти зі збереженим соматичним статусом ☐ Ібрутиніб + венетоклак ☐ Ібрутиніб ☐ Акалабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Занубрутиніб ☐ Венетоклак + обінутузумаб Пацієнти з порушеним соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Акалабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Занубрутиніб ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак	Пацієнти зі збереженим соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб ☐ FCR Альтернативні схеми ☐ BR ☐ CVP ± R ☐ Високодозовий метилпреднізолон + R Пацієнти з незадовільним соматичним статусом ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Хлорамбуцил + обінутузумаб Альтернативні схеми ☐ BR, Clb, ± R, CVP ± R, FCR-редукowana, HDMP + R, R
Лікування ХЛЛ з мутаціями P53 / del(17p)			
Переважні схеми ☐ Акалабрутиніб ± обінутузумаб ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Занубрутиніб Інші рекомендовані схеми ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак Корисні за певних обставин ☐ Високодозовий метилпреднізолон + anti-CD20 mAb ☐ Обінутузумаб	☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Венетоклак ☐ Іделалісіб + ритуксимаб	☐ Акалабрутиніб ☐ Занубрутиніб ☐ Ібрутиніб ☐ Венетоклак ☐ Ібрутиніб + венетоклак ☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Іделалісіб + ритуксимаб	☐ Венетоклак + обінутузумаб ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб Альтернативні схеми ☐ HDMP + R

зафіксовано тенденцію до підвищення OS при застосуванні акалабрутинібу + обінутузумабу (72-місячний показник OS становив 84% порівняно з 76% для монотерапії акалабрутинібом), хоча дослідження не було розраховане на порівняння PFS між 2 групами акалабрутинібу [37].

У дослідженні CLL-14 423 пацієнти отримували комбінацію венетоклак ± обінутузумаб або хлорамбуцил ± обінутузумаб протягом 12 міс. Воно встановило значну перевагу венетоклаксвмісної схеми, зокрема — підвищення 3-річної PFS (81,9 vs 49,5%; $p < 0,001$). Серед 216 хворих, які отримували лікування венетоклаксом + обінутузумабом, у 75,5% не виявлено клітин ХЛЛ у зразках крові за допомогою але-лоспецифічної олігонуклеотидної полімеразної ланцюгової реакції. Також після більш ніж 4 років спостереження після завершення лікування 63% усіх пацієнтів, які отримували венетоклак + обінутузумаб, залишалися в стані ремісії [38]. На основі результатів дослідження CLL-14, вільна від хіміотерапевтичних препаратів схема лікування з фіксованою тривалістю (венетоклак протягом 12 міс та обінутузумаб протягом 6 міс) була внесена в рекомендації як схема першої лінії терапії ХЛЛ [39].

Монотерапія обінутузумабом або його комбінація з хлорамбуцилом може бути прийнятним варіантом лікування

для невеликої частки пацієнтів, для яких більш інтенсивні схеми є недоцільними. Обінутузумаб ± хлорамбуцил включені до рекомендацій NCCN з категорією 2A для осіб віком ≥ 65 років або молодших пацієнтів зі значною коморбідністю (CrCl < 70 мл/хв) [40–41].

Схема FCR забезпечує високі показники відповіді на лікування та підвищує PFS та OS у певних підгрупах пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ, особливо серед хворих з мutowаним статусом IGHV. Вона може розглядатися як варіант першої лінії терапії для IGHV-мutowаного ХЛЛ у пацієнтів віком молодше 65 років без значних супутніх захворювань [23, 42–43].

Лікування ХЛЛ з мутацією TP53 та del(17p)

Застосування схем ХІТ для лікування ХЛЛ з мутаціями або del(17p) не допускається.

Натомість перевага надається ТКВі (ібрутинібу, акалабрутинібу, занубрутинібу) у монорежимі або комбінації з CD20-mAb, ефективність яких доведено в дослідженнях RESONATE-2, ELEVATE-TN та SEQUOIA відповідно [31–32, 34, 36–37].

Довгострокові спостереження 34 пацієнтів з ХЛЛ із абераціями TP53, які отримували ібрутиніб як терапію першої лінії в межах дослідження II фази, свідчать, що через 6 років лікування оцінений відсоток пацієнтів з PRC та OS становив

Лікування рефрактерних або рецидивних форм ХЛЛ			
Лікування ХЛЛ без мутацій P53 / del(17p)			
Переважні схеми ☐ Акалабрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Занубрутиніб	Коротка ремісія ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак ☐ Іделалісіб + ритуксимаб	Рецидив після ХІТ або пізній рецидив після венетоклак-вмісної терапії і без мутацій P53 / del(17p) ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Акалабрутиніб або занубрутиніб ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак	Коротка ремісія ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак у монорежимі ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб
Інші рекомендовані схеми ☐ Ібрутиніб ☐ Венетоклак ☐ Ібрутиніб + венетоклак	Тривала ремісія ☐ Повторення терапії першої лінії ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Іделалісіб + ритуксимаб ☐ ХІТ	Ранній рецидив після венетоклак-вмісної терапії ☐ Акалабрутиніб, занубрутиніб або ібрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Ібрутиніб + венетоклак	Альтернативні схеми ☐ Леналідомід ± R, BR, Clb + R, CVP ± R, FCR, HDMP + R
Корисні за певних обставин ☐ Венетоклак + anti-CD20 mAb ☐ Піртобрутиніб		Прогресія на ВТКі ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Іделалісіб + ритуксимаб або участь у клінічному дослідженні ☐ Нековалентні ВТКі	Тривала ремісія ☐ Повторення терапії першої лінії ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ ХІТ
Рецидив / рефрактерність після інгібіторів ВТК (ВТКі) та венетоклак-вмісних схем ☐ CAR-T клітинна терапія: лізокаб-таген маралеусел (CD19-спрямований)			Альтернативні схеми ☐ Леналідомід ± R, BR, Clb + R, CVP ± R, FCR, HDMP + R, R
Інші рекомендовані схеми ☐ Інгібітори малих молекул: дувелісіб ☐ Іделалісіб ± ритуксимаб ☐ Піртобрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак ☐ FCR ☐ Леналідомід ± ритуксимаб ☐ Обінутузумаб ☐ Бендамустин + ритуксимаб ☐ Високодозовий метилпреднізон + anti-CD20 mAb			
Лікування ХЛЛ з мутаціями P53 / del(17p)			
Переважні схеми ☐ Акалабрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак ☐ Занубрутиніб	☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак ☐ Іделалісіб + ритуксимаб ☐ Алогенна трансплантація гемо-поетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК) (пацієнти зі збере-женим соматичним статусом)	☐ Акалабрутиніб, занубрутиніб або ібрутиніб ☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак ☐ Іделалісіб + ритуксимаб ☐ Ало-ТГСК (пацієнти зі збереже-ним соматичним статусом)	☐ Венетоклак + ритуксимаб ☐ Венетоклак у монорежимі ☐ Ібрутиніб або акалабрутиніб ☐ Ало-ТГСК (пацієнти зі збереже-ним соматичним статусом)
Інші рекомендовані схеми ☐ Ібрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак			Альтернативні схеми ☐ Леналідомід ± R, HDMP + R
Корисні за певних обставин ☐ Венетоклак + anti-CD20 mAb ☐ Піртобрутиніб			
Рецидив / рефрактерність після ВТКі та венетоклак-вмісних схем ☐ CAR-T клітинна терапія: лізокабтаген маралеусел (CD19-спрямований)			
Інші рекомендовані схеми ☐ Інгібітори малих молекул: дувелісіб ☐ Іделалісіб ± ритуксимаб ☐ Піртобрутиніб ☐ Ібрутиніб + венетоклак ☐ Алемтузумаб ± ритуксимаб ☐ Високодозовий метилпреднізон + anti-CD20 mAb ☐ Леналідомід ± ритуксимаб			

61 та 79% відповідно. Серед 12 хворих, у яких відмічалось прогресування захворювання під час терапії ібрутинібом, у 4 пацієнтів виявлено гістологічну трансформацію, а у 8 осіб відмічено прогресування ХЛЛ [44]. Ці дані доводять те, що монотерапія ВТКі може ефективно контролювати ХЛЛ з високим ризиком та аберациями TP53 протягом тривалого періоду часу у певних пацієнтів. Водночас слід зазначити, що генетичні аберації TP53 залишаються несприятливим прогностичним фактором у контексті безперервної монотерапії ВТКі порівняно з іншими факторами [45–46].

В усіх рекомендаціях наявний венетоклак у монорежимі чи у комбінації з обінутузумабом.

В Уніфікованому клінічному протоколі та рекомендаціях NCCN існує також опція лікування HDMP + R (метилпреднізолон + ритуксимаб). У результатах проведених досліджень встановлено, що ця опція асоціюється з нижчими ризиком мієлосупресії та частотою інфекційних ускладнень (це пояснюється застосуванням у першій лінії терапії, хорошим загальним станом пацієнтів, використанням профілактики антиінфекційними засобами під час лікування та введенням внутрішньовенного імуноглобуліну (Intravenous Immunoglobulin — IVIG) хворим з інфекціями та гіпогаммаглобулінемією) [47–48].

Відмінністю рекомендацій ESMO незалежно від редакції є наявність схеми іделалісіб + ритуксимаб у першій лінії те-

рапії. Вона застосовується у випадку, якщо інші терапевтичні опції недоступні або неприйнятні для пацієнта і має рівень доказовості ІІВ в оновлених рекомендаціях ESMO 2024 р.

Лікування рецидивів або рефрактерних форм

Рекомендації ESMO 2021 р. та їхнє проміжне оновлення 2024 р. відрізняються між собою найперше своєю структурою. Зокрема, рекомендації 2021 р. виділяють схеми для лікування рецидивів після короткої (<36 міс) та довгострокової (>36 міс) ремісії, а також для рецидивів у пацієнтів з мутацією *TP53* або *del(17p)*.

Натомість проміжне оновлення рекомендацій виділяє 4 основні групи схем лікування:

- рецидив після ХІТ або пізній рецидив (>36 міс) після застосування венетоклаксовмісних схем, обмежених у часі, а також для хворих без мутації *TP53* або *del(17p)*;
- ранній рецидив (<36 міс) після венетоклаксовмісних, обмежених за часом схем;
- прогресування під час лікування ВТКі;
- наявність мутацій *TP53* або *del(17p)*.

Серед особливостей рекомендацій NCCN для лікування рецидивних і рефрактерних форм ХЛЛ можна відмітити застосування дувелісибу та обінутумабу в монорежимі.

Відмінності Уніфікованого клінічного протоколу полягають у відсутності в ньому занубрутинібу, піртобрутинібу, дувелісибу, алемтузумабу та комбінації іделалісиб + ритуксимаб. Натомість він містить декілька опцій ХІТ, здебільшого для ХЛЛ без мутацій *TP53* або *del(17p)*. 2 схеми також відносять до терапії ХЛЛ з мутаціями *TP53* / *del(17p)* — леналідомід ± ритуксимаб та HDMP + ритуксимаб.

Піртобрутиніб — перший нековалентний ВТКі, що був схвалений FDA для лікування ХЛЛ у грудні 2023 р. і включений у другу лінію терапії для пацієнтів з непереносимістю ковалентних ВТКі або резистентністю до них.

Згідно з рекомендаціями NCCN, піртобрутиніб застосовується для лікування хворих з рецидивним / рефрактерним ХЛЛ / малою лімфоцитарною лімфомою (МЛЛ), які отримали принаймні 2 попередні курси терапії, включно з ВТКі та інгібітором BCL2, на основі результатів дослідження BRUIN [49–50].

Нова редакція рекомендацій ESMO пропонує застосування нековалентних ВТКі, зокрема піртобрутинібу, для пацієнтів, у яких прогресія настала під час терапії ковалентними ВТКі.

У результатах дослідження ІІ фази CLARITY (n=53) зафіксовано, що лікування комбінацією ібрутинібу та венетоклаксу було ефективним для рецидивів або рефрактерних форм ХЛЛ з показником загальної відповіді на лікування 89% (показник конверсії (Conversion Rate — CR) 51%). Ця комбінація також забезпечила вищі показники недетектованої мінімальної залишкової хвороби (Minimal residual disease undetectable — uMRD), тобто MRD-негативного статусу. Дослідження охоплено пацієнтів з рецидивом або рефрактерною формою ХЛЛ / ДКЛЛ після попередньої ХІТ або іделалісибу, а хворих, які отримували попереднє лікування ВТКі або венетоклаксовмісними схемами, було виключено [51].

Схема алемтузумаб + ритуксимаб виявляється як опція терапії лише в рекомендаціях NCCN. Вона пропонується для лікування рецидивних або рефрактерних форм ХЛЛ у пацієнтів після терапії ВТКі та венетоклаксовмісними схемами.

Алемтузумаб — це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, спрямоване проти CD52 білка, що високо експресується на більшості нормальних і злоякісних В-та Т-лімфоцитах, але відсутнього на гемопоетичних стовбурових клітинах [52].

Поєднання алемтузумабу та ритуксимабу сприяє вищій частоті загальної відповіді порівняно з монотерапією алемтузумабом [53–54]. Міелосупресія та інфекційні ускладнення були найчастішими токсичними проявами ІІІ–ІV ступеня. Однак слід зазначити, що, за результатами ретроспективного дослідження 208 пацієнтів, монотерапія

алемтузумабом зазвичай не дає належної відповіді у хворих з рефрактерною ХЛЛ за умови наявності масивної лімфаденопатії [55].

Іделалісиб ± ритуксимаб (IdR) та дувелісиб також зумовили ефективність (у термінах медіани PRC) у рандомізованих дослідженнях ІІІ фази для пацієнтів із рецидивними та рефрактерними формами ХЛЛ / ДКЛЛ [56–61].

У рандомізованому дослідженні ІІІ фази (220 пацієнтів; >6 за Кумулятивною шкалою захворювань (Cumulative Illness Rating Scale — CIRS), знижена функція нирок або накопичувальна токсичність кісткового мозку від попередньої терапії; рандомізовані для отримання IdR або ритуксимабу + плацебо) схема IdR зумовила ефективність у пацієнтів із рецидивним / рефрактерним ХЛЛ / ДКЛЛ з та без *del(17p)*. IdR значно подовжила виживаність у пацієнтів з *del(17p)* або мутацією *TP53* порівняно з тими, хто отримував ритуксимаб + плацебо, але не було різниці у виживаності порівняно з пацієнтами без *del(17p)* [57]. Медіана OS становила 29 міс для пацієнтів, які отримували IdR, порівняно з 15 міс для тих, хто отримував ритуксимаб + плацебо. IdR затверджений FDA для рецидивів та рефрактерних форм ХЛЛ на основі результатів цього дослідження та доступний для клінічного застосування з попередженням про ризики смертельної та значної токсичності, зокрема гепатотоксичності, діареї, коліту, пневмоніту та перфорації кишечника.

ВИСНОВКИ

Отже, в результаті проведеного порівняльного аналізу 2 ключових настанов з лікування ХЛЛ — рекомендацій NCCN, ESMO з Уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України встановлено, що лікування ХЛЛ підбирається індивідуально, враховуючи наявність специфічних генетичних маркерів, супутніх захворювань, загальний стан здоров'я пацієнта та вік. З урахуванням динамічного розвитку онкогематології сфера лікування ХЛЛ значно розширилася завдяки застосуванню таргетних препаратів (група ВТКі та BCL2 в першу та другу лінії терапії).

Враховуючи, що світові рекомендації швидко змінюються, з'являються нові прогностичні маркери, лікарські засоби та стратегії для лікування ХЛЛ, а Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги МОЗ України затверджено у 2022 р., доцільно оновлювати українські нормативні документи частіше, можливо, 1 раз на 2–3 роки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rozman, C., & Montserrat, E. (1995). Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 333(16), 1052–1057.
2. Watson, L., Wyld, P., & Catovsky, D. (2008). Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*, 81(4), 253–258. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x.
3. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
4. Yamamoto, J. F., & Goodman, M. T. (2008). Pattern of leukemia in the United States by subtype and demographic characteristics. *Cancer Causes Control*, 19(4), 379–390. doi: 10.1007/s10552-007-9097-2.
5. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Visser, O., ... Berrino, F. (2010). HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype, results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19), 3724–3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
6. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts, Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Retrieved from seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html.
7. Monnereau, A., Troussard, X., Belot, A., Guizard, A. V., Woronoff, A. S., Bara, S., ... Maynadié, M. (2013). French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *International Journal of Cancer*, 132(10), 2378–2387. doi: 10.1002/ijc.27889.
8. Hernández, J. A., Land, K. J., & McKenna, R. W. (1995). Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*, 75(1), 381–394. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75.1+<381::aid-cnrcr2820751320>3.0.co;2-b.
9. Goldin, L. R., Pfeiffer, R. M., Li, X., & Hemminki, K. (2004). Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia, results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*, 104(6), 1850–1854. doi: 10.1182/blood-2004-01-0341.
10. Speedy, H. E., Beekman, R., Chapaprieta, V., Orlando, G., Law, P. J., Martín-García, D., ... Martín-Subero, J. I. (2019). Insight into genetic predisposition to chronic lymphocytic leukemia from integrative epigenomics. *Nature Communications*, 10(1), 3615. doi: 10.1038/s41467-019-11582-2.
11. Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., ... Rai, K. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 16096. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.

24. Law, P. J., Berndt, S. I., Speedy, H. E., Camp, N. J., Sava, G. P., Skibola, C. F., ... Slager, S. (2017). Genome-wide association analysis implicates dysregulation of immunity genes in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Communications*, 8, 14175. doi: 10.1038/ncomms14175.
27. Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., ... Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *New England Journal of Medicine*, 343(2), 78–85. doi: 10.1056/NEJM200007133430201.
32. Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., ... Kipps, T. J. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131, 2745–2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
36. Rawstron, A. C., Bennett, F. L., O'Connor, S. J., Kwok, M., Fenton, J. A., Plummer, M., ... Hillmen, P. (2008). Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 359(6), 575–583. doi: 10.1056/NEJMoa075290.
39. Slager, S. L., Parikh, S. A., Achenbach, S. J., Norman, A. D., Rabe, K. G., Boddicker, N. J., ... Shanafelt, T. D. (2022). Progression and survival of MBL, a screening study of 10 139 individuals. *Blood*, 140(15), 1702–1709. doi: 10.1182/blood.2022016279.
43. Shim, Y. K., Rachel, J. M., Ghia, P., Boren, J., Abbasi, F., Dagklis, A., ... Marti, G. E. (2014). Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors, an unexpectedly common finding. *Blood*, 123(9), 1319–1326. doi: 10.1182/blood-2013-08-523704.
47. Shanafelt, T. D., Kay, N. E., Parikh, S. A., Achenbach, S. J., Lesnick, C. E., Hanson, C. A., ... Slager, S. L. (2021). Risk of serious infection among individuals with and without low count monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Leukemia*, 35(1), 239–244. doi: 10.1038/s41375-020-0799-8.
50. Parikh, S. A., Chaffee, K. G., Larson, M. C., Hampel, P. J., Call, T. G., Ding, W., ... Shanafelt, T. D. (2018). Outcomes of a large cohort of individuals with clinically ascertained high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica*, 103(6), e237–e240. doi: 10.3324/haematol.2017.183194.
54. Tsimberidou, A. M., Wen, S., O'Brien, S., McLaughlin, P., Wierda, W. G., Ferrajoli, A., ... Keating, M. J. (2007). Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2, 126 patients, 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4648–4656. doi: 10.1200/JCO.2006.09.4508.
57. Gibson, S. E., Swerdlow, S. H., Ferry, J. A., Surti, U., Dal, C. P., Harris, N. L., ... Hasserjian, R. P. (2011). Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica*, 96(8), 1144–1152. doi: 10.3324/haematol.2011.042333.
62. Rai, K. R. (1987). A critical analysis of staging in CLL. In Gale R.P., Rai K.R., Eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia, Recent Progress and Future Directions*. New York, NY, Alan R. Liss, 253–264.
64. Kutsch, N., Bahlo, J., Robrecht, S., Franklin, J., Zhang, C., Maurer, C., ... Eichhorst, B. (2020). Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere*, 4(1), e336. doi: 10.1097/HS9.0000000000000336.
65. Covey, T., Gulrajani, M., Cheung, J., Bibikova, E., Clevenger, T., Krantz, F., ... Kaptein, A. (2017). Pharmacodynamic Evaluation of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory and Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Phase 1/2 ACE-CL-001 Study. *Blood*, 130, 1741. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl.1.1741.1741.
69. Barf, T., Covey, T., Izumi, R., Van De Kar, B., Gulrajani, M., Van Lith, B., ... Kaptein, A. (2017). Acalabrutinib (ACP-196), A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and in Vivo Potency Profile. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 363(2), 240–252. doi: 10.1124/jpet.117.242909.
72. Covey, T., Barf, T., Gulrajani, M., Krantz, F., van Lith, B., Bibikova, E., ... Kaptein, A. (2015). ACP-196, A Novel Covalent Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor with Improved Selectivity and in Vivo Target Coverage in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) *Cancer Research*, 75(15), 2596–2596. doi: 10.1158/1538-7445.am2015-2596.
78. Patel, V., Balakrishnan, K., Bibikova, E., Ayres, M., Keating, M. J., Wierda, W. G., & Gandhi, V. (2017). Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clinical Cancer Research*, 23(14), 3734–3743. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1446.
81. Moreno, C., Greil, R., Demirkan, F., Tedeschi, A., Anz, B., Larratt, L., ... Flinn, I. W. (2019). Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (iLLUMINATE), a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(1), 43–56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
86. Woyach, J. A., Ruppert, A. S., Heerema, N. A., Zhao, W., Booth, A. M., Ding, W., ... Byrd, J. C. (2018). Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*, 379, 2517–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1812836.
88. Shanafelt, T. D., Wang, X. V., Kay, N. E., Hanson, C. A., O'Brien, S., Barrientos, J., ... Tallman, M. (2020). Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 381, 432–443. doi: 10.1056/NEJMoa1817073.
91. Burger, J. A., Barr, P. M., Robak, T., Owen, C., Ghia, P., Tedeschi, A., ... Kipps, T. J. (2020). Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL, 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*, 34, 787–798. doi: 10.1038/s41375-019-0602-x.
95. Barr, P. M., Owen, C., Robak, T., Tedeschi, A., Bairey, O., Burger, J. A., ... Ghia, P. (2022). Up to 8-year follow-up from RESONATE-2, first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*, 6(11), 3440–3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
99. Moreno, C., Greil, R., Demirkan, F., Tedeschi, A., Anz, B., Larratt, L., ... Flinn, I. W. (2022). First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab, final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*, 107(9), 2108–2120. doi: 10.3324/haematol.2021.279012.
102. Tam, C. S., Brown, J. R., Kahl, B. S., Ghia, P., Giannopoulos, K., Jurczak, W., ... Hillmen, P. (2022). Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 23(8), 1031–1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
105. Ramakrishnan, V., Xu, L., Paik, J. C., Marimpietri, C., Shen, E., Dong, X., ... Brown, J. R. (2023). Broad Superiority of Zanubrutinib (Zanu) Over Bendamustine + Rituximab (BR) Across Multiple High-Risk Factors, Biomarker Subgroup Analysis in the Phase 3 SEQUOIA Study in Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) without del(17p). *Blood*, 142(1), 1902. doi: 10.1182/blood-2023-174543.
109. Sharman, J. P., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J. M., Flinn, I. W., ... Byrd, J. C. (2022). Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELLEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 36(4), 1171–1175. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x.
112. Sharman, J. P., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Patel, K., Flinn, I. W., ... Woyach, J. A. (2023). Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia, 6-year follow-up of elevate-TN. *Blood*, 142(1), 636. doi: 10.1182/blood-2023-174750.
128. Goede, V., Fischer, K., Engelke, A., Schlag, R., Lepretre, S., Montero, L. F., ... Hallek, M. (2015). Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia, updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 29(7), 1602–4. doi: 10.1038/leu.2015.14.
129. Al-Sawaf, O., Zhang, C., Tandon, M., Sinha, A., Fink, A. M., Robrecht, S., ... Fischer, K. (2020). Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14), follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(9), 1188–1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
133. Byrd, J. C., Flynn, J. M., Kipps, T. J., Boxer, M., Kolibaba, K. S., Carlile, D. J., ... Sharman, J. P. (2016). Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 127(1), 79–86. doi: 10.1182/blood-2015-03-634394.
136. Stilgenbauer, S., Bosch, F., Ilhan, O., Kisor, J., Mahé, B., Mikuskova, E., ... Foà, R. (2021). Safety and efficacy of obinutuzumab alone or with chemotherapy in previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients, Final analysis of the Phase IIIb GREEN study. *British Journal of Haematology*, 193(2), 325–338. doi: 10.1111/bjh.17326.
141. Fischer, K., Bahlo, J., Fink, A. M., Goede, V., Herling, C. D., Cramer, P., ... Hallek, M. (2016). Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL, updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 127(2), 208–15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
144. Thompson, P. A., Bazinet, A., Wierda, W. G., Tam, C. S., O'Brien, S. M., Saha, S., ... Keating, M. J. (2023). Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*, 142(21), 1784–1788. doi: 10.1182/blood.2023020158.
147. Ahn, I. E., Tian, X., & Wiestner, A. (2020). Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *New England Journal of Medicine*, 383(5), 498–500. doi: 10.1056/NEJMc2005943.
149. Woyach, J. A., Ruppert, A. S., Heerema, N. A., Zhao, W., Booth, A. M., Ding, W., ... Byrd, J. C. (2018). Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*, 379(26), 2517–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1812836.
153. Ahn, I. E., Tian, X., Ipe, D., Cheng, M., Albitar, M., Tsao, L. C., ... Wiestner, A. (2021). Prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib, development and validation of a four-factor prognostic model. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 576–585. doi: 10.1200/JCO.20.00979.
171. Castro, J. E., James, D. F., Sandoval-Sus, J. D., Jain, S., Bole, J., Rassenti, L., & Kipps, T. J. (2009). Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 23(10), 1779–1789. doi: 10.1038/leu.2009.133.
175. Castro, J. E., Amaya-Chanaga, C. I., Velez Lujan, J., Choi, M., McCarthy, C., & Kipps, T. J. (2017). Obinutuzumab (Gazyva) and high-dose methylprednisolone (HDMP) combination for patients with chronic lymphocytic Leukemia (CLL) — a Phase Ib/II Study. *Blood*, 130(1), 1730. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl.1.1730.1730.
186. Mato, A. R., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Patel, K., Eyre, T. A., ... Jurczak, W. (2023). Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 389(1), 33–44. doi: 10.1056/NEJMoa2300696.
192. Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Roeker, L. E., Patel, K., Eyre, T. A., ... Wierda, W. G. (2023). Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL, ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood*, 142(1), 325. doi: 10.1182/blood-2023-185852.
196. Hillmen, P., Rawstron, A. C., Brock, K., Muñoz-Vicente, S., Yates, F. J., Bishop, R., ... Munir, T. (2019). Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, The CLARITY Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(30), 2722–2729. doi: 10.1200/JCO.19.00894.
200. Gilleece, M. H., & Dexter, T. M. (1993). Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors *in vitro*. *Blood*, 82(3), 807–812. doi: 10.1182/blood.V82.3.807.807.
202. Faderl, S., Ferrajoli, A., Wierda, W., O'Brien, S., Lerner, S., & Keating, M. J. (2010). Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer*, 116(10), 2360–2365. doi: 10.1002/cncr.24958.
204. Lozanski, G., Heerema, N. A., Flinn, I. W., Smith, L., Harbison, J., Webb, J., ... Byrd, J. C. (2004). Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*, 103(9), 3278–3281. doi: 10.1182/blood-2003-10-3729.
207. Fiegl, M., Stauder, R., Steurer, M., Mian, M., Hopfinger, G., Brychtova, Y., ... Gastl, G. (2014). Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia, final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Annals of Hematology*, 93(2), 267–277. doi: 10.1007/s00277-013-1966-z.
210. Brown, J. R., Byrd, J. C., Coutre, S. E., Benson, D. M., Flinn, I. W., Wagner-Johnston, N. D., ... Furman, R. R. (2014). Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 123(22), 3390–3397. doi: 10.1182/blood-2013-11-535047.
213. Sharman, J. P., Coutre, S. E., Furman, R. R., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... Stilgenbauer, S. (2019). Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 37(16), 1391–1402. doi: 10.1200/JCO.18.01460.
216. Gopal, A. K., Kahl, B. S., de Vos, S., Wagner-Johnston, N. D., Schuster, S. J., Jurczak, W. J., ... Salles, G. A. (2014). PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 370(11), 1008–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1314583.
219. Flinn, I. W., Hillmen, P., Montillo, M., Nagy, Z., Illés, Á., Etienne, G., ... Stilgenbauer, S. (2018). The phase 3 DUO trial, duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*, 132(23), 2446–2455. doi: 10.1182/blood-2018-05-850461.

222. Flinn, I. W., Miller, C. B., Ardeschna, K. M., Tetreault, S., Assouline, S. E., Mayer, J., ... Zinzani, P. L. (2019). DYNAMO, A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(11), 912–922. doi: 10.1200/JCO.18.00915.

226. Davids, M. S., Kuss, B. J., Hillmen, P., Montillo, M., Moreno, C., Essell, J., ... Jäger, U. (2020). Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clinical Cancer Research*, 26(9), 2096–2103. doi: 10.1158/1078-0432.

CLL in the context of evidence-based medicine: how do international guidelines align with Ukrainian practice?

I.A. Kryachok, I.B. Tytorenko, Y.V. Moroz

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is an indolent chronic lymphoproliferative disorder characterized by monoclonal proliferation of B-lymphocytes. This study focuses on the analysis of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), and the Unified Clinical Protocol of the Ministry of Health of Ukraine recommendations for CLL treatment. It has been established that modern therapy

is based on an individualized approach that accounts for genetic markers, the overall health status of patients, and comorbidities. The benefits of targeted therapy, particularly the role of BTK and BCL2 inhibitors, in the treatment of CLL at various stages were outlined. The study findings emphasize the importance of integrating international experience into national clinical practice.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; mutations; TP53; del(17p); BTK-inhibitors.

Адреса для листування:

Крячок Ірина Анатоліївна

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: Irina.kryachok@gmail.com

Correspondence:

Iryna Kryachok

Nonprofit Organization National Cancer Institute

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

E-mail: Irina.kryachok@gmail.com

В.Л. Дронова¹, О.І. Дронов¹, С.А. Лялькін², О.М. Мокрик¹, Р.С. Теслюк¹

Власний досвід лікування раку грудної залози, уперше виявленого на 28–29-му тижні вагітності

¹Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії наук України», Київ, Україна²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 21.10.2024

Прийнято до друку 25.10.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33532

Частота розвитку злоякісних пухлин під час вагітності, за даними світової наукової літератури, становить 1 випадок на 2000–3000 вагітностей, останніми роками відмічається тенденція до її підвищення. Рак грудної залози є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень, що діагностують під час вагітності, здебільшого виявляється у I–II триместрах. Представлений клінічний випадок ведення агресивного підтипу раку грудної залози у вагітної. Представлене клінічне спостереження підтверджує необхідність мультидисциплінарного підходу в ухваленні рішення щодо тактики лікування вагітної пацієнтки з новоутворенням.

Ключові слова: рак грудної залози у вагітних; мультидисциплінарний підхід.

ВСТУП

Частота розвитку злоякісних пухлин під час вагітності, за даними світової наукової літератури, становить 1 випадок на 2000–3000 вагітностей, останніми роками фіксується тенденція до її підвищення [1–3]. За даними різних авторів, найчастішими локалізаціями під час вагітності є рак грудної залози, меланома, лімфома, рак шийки матки, рак яєчників [1–4]. Наразі у світі та в Україні відсутні чіткі настанови та рекомендації щодо ведення вагітних з онкопатологією, а рішення щодо кожного випадку має ухвалюватися індивідуально за допомогою мультидисциплінарної команди з врахуванням ризиків для матері та плоду.

Рак грудної залози є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень, що діагностують під час вагітності, здебільшого його виявляють у I–II триместрах [2, 5, 6].

Відділення «Оперативна гінекологія» як структурний підрозділ Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», є єдиним структурним підрозділом в Україні, який уже більше 11 років успішно надає високоспеціалізовану мультидисциплінарну допомогу вагітним з онкологічними захворюваннями, уперше виявленими під час вагітності.

Маємо власний багатий досвід ведення вагітностей у пацієнток, які отримували комбіноване лікування злоякісного новоутворення грудної залози на тлі вагітності в нашому відділенні. Програма терапії визначається в кожному окремому випадку індивідуально та залежить від багатьох факторів, а саме терміну вагітності, в якому виявлено злоякісне новоутворення, гістологічного та молекулярно-генетичного варіанта пухлини, стадії захворювання та внутрішньоутробного стану плода.

У роботі представлений один з таких клінічних випадків.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка М., 38 років з діагнозом «рак правої грудної залози T2mf Nx M0»; G3; ІА стадія; ІІ клінічна група. Вагітність ІІІ, 28–29 тиж.

З анамнезу: під час цієї вагітності (І вагітність — 2012 р. — фізіологічні пологи: хлопчик живий, здоровий; ІІ вагітність — 2014 р. — медичний аборт), в терміні 28 тиж при самообстеженні виявлено новоутворення на межі верхніх квадрантів правої грудної залози.

У нашому відділенні пацієнтку дообстежено згідно з вимогами протоколу для цієї нозології. Також визначено рівень онкомаркера СА-15-3, який був підвищений в 3 рази. Наявність спадкових мутацій *BRCA 1/2* не виявлено. Термін вагітності повністю дозволяв проведення радіологічних досліджень з внутрішньовенним підсиленням. За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини з контрастом: ознаки вузлових новоутворень правої грудної залози (susр. Са), ознак вторинного ураження органів грудної порожнини та середостіння не виявлено.

Ультразвукове дослідження плода: вагітність 30 тиж + 4 дні. Головне передлежання. Стан плода не порушений.

Згідно з результатами патогістологічного дослідження: низькодиференційована (G3) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST) правої грудної залози. За результатами імуногістохімічного дослідження: естроген-чутлива (ER+), прогестерон-чутлива (PR+), HER-2/neu (2+) — статус сумнівний; 60% клітин позитивні на маркер проліферативної активності Ki-67.

За результатами FISH-дослідження виявлено ампліфікацію гена *HER-2/neu*.

Для пацієнтки проведений мультидисциплінарний консиліум у складі онкомамолога, клінічного онколога, променевого терапевта, акушера-гінеколога та неонатолога, на якому ухвалено рішення, враховуючи наявність гістологічно верифікованого раку правої грудної залози високого ступеня злоякісності (низькодиференційованого (G3) та HER2/-neu-позитивного), уперше виявленого під час вагітності, нераціональність початку поліхімієтерапії на терміні 31–32 тиж (враховуючи необхідність її припинення до 34 тиж вагітності); великі розміри первинної пухлини (32×27 мм) із сателітними утвореннями діаметром 8 та 10 мм, та її знаходження поблизу шкіри, у верхньомедіальному квадранті; наявність у правій грудній залозі на «19:00» фіброаденоми розміром 18×10 мм. Вирішено на І етапі провести оперативне лікування в об'ємі підшкірної правобічної мастектомії з розширеною лімфаденектомією та одномоментною реконструктивною операцією на правій грудній залозі імплантатом Polytech 550 ml (рис. 1–3). Оперативне втручання виконане в термін вагітності 31–32 тиж.

Ведення вагітності здійснювалося відповідно до вимог міжнародних протоколів щодо ведення вагітних з раком грудної залози і згідно з розробленими рекомендаціями відділення.



Рис. 1. Розмітка пухлини перед оперативним втручанням



Рис. 2. Остаточний вигляд після оперативного втручання

Післяопераційний період був без ускладнень як з боку оперативного втручання, так і з боку вагітності.

За даними післяопераційного патогістологічного дослідження встановлено: низькодиференційована (G3) інвазивна карцинома неспецифікованого типу (NST) правої грудної залози (ICD-0 код 8500/3) (pT3 pN1a (2/12) LVI1 Pn0 R0); ураження 2 лімфатичних вузлів неаксильарної групи.

Беручи до уваги попереднє оперативне втручання на правій грудній залозі з одночасною реконструкцією шляхом встановлення імплантата Polytech 550 ml на терміні 31–32 тиж, яке виключає фізичні навантаження на період до 6 міс, ухвалено розродження пацієнтки за допомогою операції кесарів розтин у плановому порядку, яку виконано в період вагітності 37 тиж + 3 дні. Вилучено живого доношеного хлопчика масою тіла 2700,0 г; зростом 49 см; 8–8 балів за шкалою Апгар. Через 2 тиж після оперативного розродження пацієнтці розпочато ад'ювантну поліхіміотерапію за протоколом: доцетаксел, карбоплатин,



Рис. 3. Макропрепарат

трастузумаб. Хвора отримала 6 таких циклів, після чого їй виконано контрольну магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудних залоз із динамічним контрастним підсиленням. Заключення: МРТ-ознак патологічного накопичення парамагнітної контрастної речовини, неопластичного процесу з обох сторін не виявлено. МРТ-ознак порушення цілісності, структури та положення імплантата правої грудної залози не зафіксовано. Наявні МРТ-ознаки набряку правої грудної залози. За даними спіральної комп'ютерної томографії органів грудної, черевної порожнини та малого таза ознак прогресування онкопроцесу не виявлено.

Наразі пацієнтка продовжує отримувати таргетну та ендокринну терапію.

ВИСНОВКИ

У хворої під час вагітності виявлено рак грудної залози на стадії IIIA агресивного підтипу: HER2/neu-позитивний, G3, Ki-67 — 60%. У цьому конкретному випадку надважливим моментом було народження здорової доношеної дитини, що для пацієнтки є пріоритетним. Виконано радикальний обсяг оперативного втручання: підшкірна радикальна мастектомія з розширеною лімфаденектомією. Одночасне виконання реконструктивного етапу з протезуванням грудної залози дозволило уникнути косметичного дефекту та психологічних проблем у хворої. Ад'ювантна терапія (поліхіміотерапія + таргетна терапія) проведена в повному обсязі згідно з наявними стандартами. Мультидисциплінарний підхід є ключовим в ухваленні рішення щодо тактики лікування вагітної з діагнозом раку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Silverstein, J., Annalisa, L., Chien, A., Olin, R., Tsai, K. K., Ngo, Z., & Van Loon, K. (2020). Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncology Practice*, 16(9), 545–557. doi: 10.1200/OP.20.00077.
2. Wolters, V., Heimovaara, J., Maggen, C., Cardonick, E., Boere, I., Lenaerts, L., & Amant, F. (2021). Management of pregnancy in women with cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(3), 314–322. doi: 10.1136/ijgc-2020-001776.
3. De Haan, J., Verheecke, M., Van Calsteren, K., Van Calster, B., Shmakov, R. G., Mhallem Gzir, M., ... Amant, F. (2018). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncology*, 19(3), 337–346. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7.
4. Masturzo, B., Parpinel, G., Macchi, C., De Ruvo, D., Paracchini, S., Bai-ma Poma, C., ... Zola, P. (2020). Impact of cancer in the management of delivery: 10 years of variations. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(12), 2006–2011. doi: 10.1080/14767058.2018.1536117.

5. Han, S. N., Amant, F., Cardonick, E. H., Loibl, S., Peccatori, F. A., Gheysens, O., ... Gentilini, O. (2018). Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(2), 551–557. doi: 10.1007/s10549-017-4611-z.

6. Boere, I., Lok, C., Poortmans, P., Koppert, L., Painter, R., Vd Heuvel-Eibrink, M. M., & Amant, F. (2022). Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 82, 46–59. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001.

Experience of management of breast cancer in pregnant patient of 28–29 weeks of gestation

V.L. Dronova¹, O.I. Dronov¹, S.A. Lyalkin², O.M. Mokryk¹, R.S. Tesliuk¹

¹State Institution «Ukrainian Centre of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Summary. The incidence of cancer during pregnancy has been increasing in recent years, approximately 1 in 2000–3000 pregnancies is complicated by cancer. Breast cancer is one

of the most frequently occurring cancer in pregnancy, mostly diagnosed in I–II trimester. We report a case of treatment of aggressive subtype of breast cancer in pregnant patient. This case confirms the necessity of multidisciplinary management of cancer during pregnancy.

Key words: breast cancer in pregnancy; multidisciplinary management.

Адреса для листування:

Лялькін Сергій Анатолійович

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

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: slyalkin@yahoo.com

Correspondence:

Sergii Lyalkin

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: slyalkin@yahoo.com

Рідкісна форма метастазування нирково-клітинного раку в малу слинну залозу: клінічний випадок

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», Україна

Одержано 20.11.2024

Прийнято до друку 27.11.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33655

Актуальність. Нирково-клітинний рак (НКР) входить до 10 найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні. Особливості перебігу цієї онкопатології ускладнюють її діагностику на ранніх стадіях. **Мета.** Навести клінічний випадок захворювання на метастатичний НКР (мНКР) із вторинним ураженням слинної залози (СЗ) твердого піднебіння. **Матеріали та методи дослідження.** Розглянуто клінічний випадок, проаналізовано дані діагностичних досліджень, оцінено ефективність лікувальних заходів. **Результати.** Пацієнти із пухлинами орофарингеальної ділянки потребують комплексного клінічного обстеження з метою виключення метастатичного характеру новоутворень цієї локалізації. Хірургічне висічення пухлинного вогнища рідкісних локалізацій є важливим діагностично-лікувальним засобом. З одного боку, отримуємо верифікацію процесу, у цьому випадку метастатичного, що дає додаткову інформацію про його стадіювання, з іншого — становить частину етапу циторедуктивного лікування. Зважаючи на вкрай низьку ймовірність метастазування НКР у малу СЗ ротової порожнини виникають певні труднощі при гістологічному дослідженні операційного матеріалу в подібних випадках. Важливу роль у верифікації новоутворень орофарингеальної ділянки відіграє обов'язкове проведення імуногістохімічного дослідження. **Висновки.** Метастатичне ураження СЗ — рідкісна форма маніфестації НКР. Рутинне патогістологічне дослідження не завжди може вказати на правильний діагноз. Проведення імуногістохімічного аналізу дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм при метастатичному ураженні СЗ. Комбіноване лікування високодиференційованого олігометастатичного НКР, що включає проведення циторедуктивної нефректомії та метастазектомії солітарного вогнища з наступною системною терапією, дає обнадійливі результати щодо загальної та канцер-специфічної виживаності у молодих пацієнтів. Важливе значення для своєчасної діагностики та підвищення ефективності лікування нетривіальних форм метастазування новоутворень нирки мають мультидисциплінарний підхід та тісна співпраця лікувальної та діагностичної ланок високоспеціалізованої онкологічної допомоги.

Ключові слова: метастатичний нирково-клітинний рак; пухлина малої слинної залози ротової порожнини; орофарингеальна ділянка; циторедуктивне хірургічне лікування.

ВСТУП

Метастатичне ураження малих СЗ ротової порожнини — рідкісний стан, який найчастіше пов'язаний зі злоякісними новоутвореннями голови й шиї. Рак молочної залози, легень, передміхурової залози, нирок також має потенціал щодо ураження СЗ, однак випадки носять казуїстичний характер. Серед СЗ найчастіше уражується привушна СЗ, рідше — піднижньощелепна та під'язикова. Близько 0,1% усіх метастатичних уражень СЗ пов'язані з раком нирки. За даними наукової літератури, повідомляють про 83 опубліковані випадки мНКР із вторинним ураженням СЗ із 1965 р. [1–2].

НКР в Україні за поширеністю посідає 7-ме та 9-те місця серед чоловіків та жінок відповідно. Щорічно виявляється близько 4 тис. нових випадків НКР, з них 24% — на IV стадії. Близько 20% усіх хворих помирає протягом 1 року з моменту діагностики [3]. Найчастішими локалізаціями вторинних вогнищ є печінка, легені, кістки, наднирники, головний мозок, підшлункова залоза [4]. Метастази НКР уражують органи голови та шиї у 13–15% спостережень, найчастіше повідомляють про вторинне ураження привушної залози. Існують певні складнощі в гістологічній верифікації рідкісних пухлин під час світлової мікроскопії біопсійного матеріалу. У таких випадках встановлення діагнозу часто можливе тільки після проведення імуногістохімічного дослідження [5–7].

Мета дослідження: продемонструвати випадок захворювання на мНКР із вторинним ураженням малої СЗ, звернути увагу на роль мультидисциплінарного підходу для лікування цієї онкопатології.

ПРЕЗЕНТАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Хворий А., 34 роки, звернувся до Прикарпатського клінічного онкологічного центру Івано-Франківської обласної ради (далі — Прикарпатський онкоцентр) у грудні 2022 р. зі скаргами на наявність утворення на піднебінні, яке викликає дискомфорт при вживанні їжі, ковтанні. При огляді виявлено: на межі твердого та м'якого піднебіння новоутворення розміром 1,5×1,0 см червоного кольору із «часточковою» будовою та фестончастими краями, при пальпації — еластичної консистенції, неболісне (рис. 1). Проведено біопсію. При гістологічному дослідженні — капілярна гемангіома. При ультразвуковому дослідженні виявлено: у нижній частині лівої нирки гетерогенне об'ємне утворення розміром 53×43×49 мм, а також ознаки гепатиту, хронічних холециститів та пієлонефриту. При проведенні клініко-лабораторних досліджень відхилень не виявлено.

В умовах хірургічного відділення Прикарпатського онкоцентру проведено електрохірургічне висічення утвору слизової оболонки твердого піднебіння. При проведенні оперативного втручання відмічено інтенсивну кровоточивість тканин. Крововтрата близько 150 мл. При проведенні післяопераційного патогістологічного дослідження виявлено: в гістопрепараті фрагмент СЗ з утворенням солідної та світлоклітинно-тубулярної будови, запальною інфільтрацією. Гістологічна картина може відповідати мономорфній аденомі СЗ.

З метою уточнення патологічного процесу матеріал спрямований на імуногістохімічне дослідження. У висновку цього дослідження вказано, що імунофенотип пухлини відповідає метастазу світлоклітинного раку нирки у СЗ (рис. 2).



Рис. 1. Новоутворення твердого піднебіння

При подальшому обстеженні проведено комп'ютерну томографію із внутрішньовенним контрастуванням — картина неопластичного утворення лівої нирки з інвазією чашково-мискової системи та основного стовбура лівої ниркової вени та формуванням пухлинного тромбу (рис. 3). Збільшених, структурно змінених лімфатичних вузлів не виявлено. Одиначне вогнище в сегменті II печінки надто дрібне для диференціації — потребує динамічного спостереження. Остеолітична ділянка в тілі хребця Th1. Помірна гепатомегалія.

З метою виключення вторинного ураження кісток скелета проведена остеосцинтиграфія. Даних на користь вторинного ураження не виявлено.

При обговоренні клінічного випадку на засіданні мультидисциплінарної комісії рекомендовано хірургічне лікування. У лютому 2023 р. в умовах Прикарпатського онкоцентру проведено хірургічне втручання в об'ємі циторедуктивної нефректомії зліва.

При дослідженні макропрепарату виявлено пухлину розміром <5 см у нижньому полюсі лівої нирки в межах фіброзної капсули нирки, на розрізі — жовтого кольору. У нирковій вені зафіксовано пухлинний тромб. При патогістологічному дослі-

дженні: НКР, світлоклітинний тип, G1 за Фурманом без некрозу. Інвазія в судини, крововиливи, вогнищева інвазія в капсулу нирки без проростання в жирову паранефральну клітковину.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. Хворого виписано зі стаціонару на 7-му добу після хірургічного втручання в задовільному стані.

Заключний клінічний діагноз: рак лівої нирки рT3a cN0 pM1 (мала СЗ твердого піднебіння), стадія IV. Стан після хірургічного лікування (видалення утвору твердого піднебіння та циторедуктивної нефректомії), клінічна група II.

Рішенням мультидисциплінарної комісії пацієнту рекомендована ад'ювантна таргетна терапія сунітинібом, яку розпочато у квітні 2023 р. за стандартною схемою.

При проведенні комп'ютерної томографії в січні 2024 р. відмічено: в лівій частці печінки у проекції S2 ділянка гіподенсії розміром <5 мм, занадто мала для диференціації. Інших ознак на користь продовження хвороби не виявлено. Хворого спрямовано на виконання магнітно-резонансної томографії, за допомогою якої не виявлено переконливих даних на користь об'ємних утворень печінки.

Хворий продовжував терапію сунітинібом до червня 2024 р., коли з власного бажання припинив лікування. Прибув для планового обстеження в листопаді 2024 р. в задовільному стані без будь-яких скарг та змін при фізикальному обстеженні. Лабораторні показники в межах норми. За даними контрольної комп'ютерної томографії з контрастуванням голови, органів грудної клітки, черевної порожнини й таза в листопаді 2024 р. ознак на користь рецидиву онкопатології не виявлено. Структурно змінених лімфатичних вузлів у зоні сканування, ознак вторинного ураження головного мозку, паренхіми печінки та кісток не зафіксовано. Одиначне вогнище в II сегменті печінки без виражених змін у динаміці. Остеолітична ділянка в тілі хребця Th1 в динаміці без виражених змін, відповідає дегенеративним змінам. Порівняно із комп'ютерною томографією від липня 2023 р. — рентгенологічна картина стабільна.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що клінічні прояви НКР виникають доволі пізно. Молодий вік пацієнта, задовільний загальносоматичний стан, відсутність супутніх захворювань — фактори, які спричиняють пізню діагностику пухлини нирки. Маніфестація мНКР із ураження малої СЗ твердого піднебіння — надзвичайно рідкісна клінічна ситуація. У розглянутому нами випадку виявлені зміни ротової порожнини були ключовим фактором в діагностиці онкопатології нирки. Окрім того, це дало можливість провести максимальну хірургічну циторедукцію НКР, що само собою знижує ризик прогресування захворювання та підвищує загальну виживаність при цій патології. Згідно

365

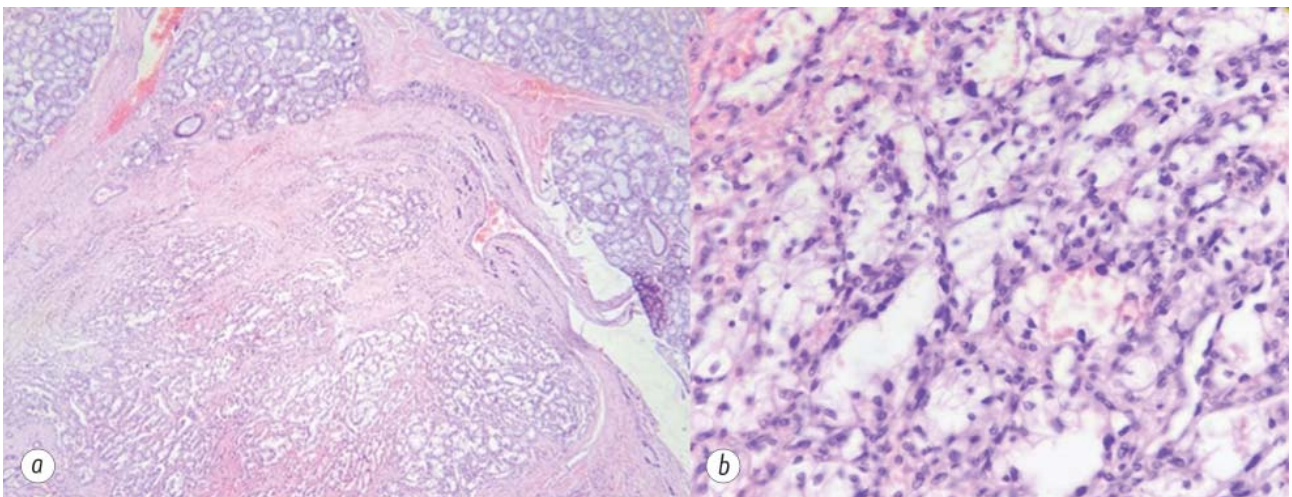


Рис. 2. Метастаз світлоклітинної нирково-клітинної карциноми у тканину СЗ: а) збільшення $\times 40$, гематоксилін-еозин; б) збільшення $\times 400$, гематоксилін-еозин.

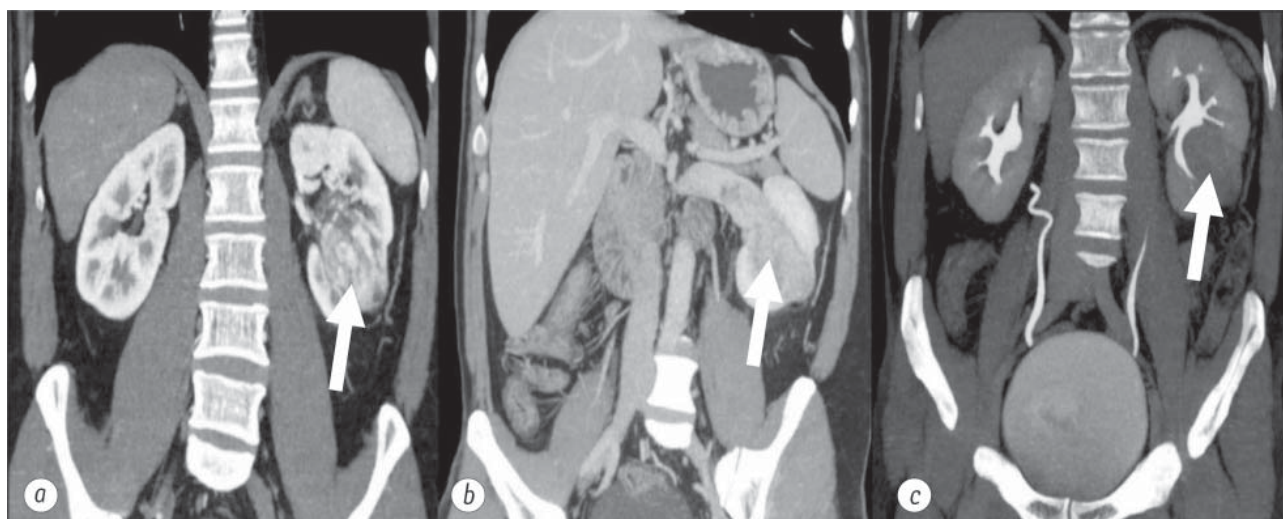


Рис. 3. Комп'ютерна томографія з контрастуванням до операції: а) артеріальна фаза (стрілкою вказана пухлина лівої нирки); б) венозна фаза (стрілкою вказана пухлина лівої нирки з пухлинним тромбом у нирковій вені); в) екскреторна фаза (стрілкою вказана пухлина лівої нирки, що деформує її порожнисту систему)

з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology — EAU), хворим із олігометастатичним НКР рекомендоване виконання «негайної» циторедуктивної нефректомії з повною метастазектомією. Таке лікування у осіб з мНКР за даними клінічних досліджень дозволяє досягти найвищих результатів загальної виживаності [8, 9]. Підбір пацієнта для хірургічного лікування ґрунтується на прогностичних моделях для хворих на мНКР, які включають клінічні, лабораторні, гістологічні фактори ризику. Розроблено значну кількість прогностичних шкал для оцінки ризику несприятливого перебігу мНКР, однак найчастіше використовують моделі, розроблені Меморіальним онкологічним центром імені Слоуна — Кеттерінга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) та Міжнародним консорціумом з метастатичного раку нирки (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium — IMDC) [10]. Обидві моделі знаходять практичне застосування при плануванні циторедуктивної нефректомії та виборі оптимальної системної терапії у хворих на мНКР. Проте модель, що запропонована IMDC, використовується у більшості сучасних рандомізованих дослідженнях та вважається кращою для клінічної практики. Оцінка ризику для хворих на мНКР, згідно з IMDC, ґрунтується на функціональному статусі пацієнта, визначеному за шкалою Карновського, інтервалом між діагностикою НКР та початком системної терапії, рівні гемоглобіну, скоригованого кальцію, кількості нейтрофілів та тромбоцитів. У разі відсутності жодного із вказаних факторів хворого відносять до групи сприятливого ризику, за умови наявності 1–2 факторів — проміжного ризику, а при виявленні 3–6 факторів — до групи підвищеного ризику [11].

При оцінці пацієнта з нашого клінічного випадку за прогностичною шкалою IMDC виявлено тільки 1 фактор ризику — час від діагностики до системного лікування <1 року, що вказує на проміжний ризик несприятливого перебігу захворювання.

Очікувана медіана загальної виживаності для хворих проміжного ризику за шкалою IMDC становить 22,5 міс [12]. Однак існують повідомлення про досягнення медіани загальної виживаності у 98,3 міс за умови проведення повної метастазектомії у хворих на мНКР [13]. Опубліковано низку досліджень, що демонструють результати проведення метастазектомії при вторинному ураженні різних локалізацій, однак дані про лікування хворих із метастатичним ураженням малих СЗ ротової порожнини обмежені [14–15]. Охарактеризований нами пацієнт на час отримання результатів контрольної комп'ютерної томографії прожив без рецидиву онкопатології 21 міс та продовжує спостереження.

ВИСНОВКИ

Метастатичне ураження малих СЗ ротової порожнини — рідкісна форма маніфестації НКР. Рутинне патогістологічне дослідження не завжди може вказати на правильний діагноз. Проведення імуногістохімічного аналізу дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм при метастатичному ураженні малих СЗ.

Комбіноване лікування вискодиференційованого олігометастатичного НКР нирки, що передбачає проведення циторедуктивної нефректомії та метастазектомії солітарного вогнища з наступною системною терапією, дає обнадійливі результати щодо загальної та канцер-специфічної виживаності у молодих пацієнтів.

Важливе значення для своєчасної діагностики та підвищення ефективності лікування нетривіальних форм метастазування новоутворень раку нирки мають мультидисциплінарний підхід та тісна співпраця лікувальної та діагностичної ланок високоспеціалізованої онкологічної допомоги.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Gupta, S., Alruwaili, K. H. A., Escobedo, R. L. O., Pangarkar, M., Chawla, J. P. S., Sunitha, S., ... Yadav, A. B. (2024). Renal cell carcinoma metastasizing to salivary glands: Systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 15(1), 3–17. doi.org/10.4103/njms.njms_79_23
- Majewska, H., Skálová, A., Radecka, K., Stodulski, D., Hyrcza, M., Stankiewicz, C., & Biernat, W. (2016). Renal clear cell carcinoma metastasis to salivary glands — a series of 9 cases: clinico-pathological study. *Polish Journal of Pathology*, 67(1), 39–45. doi.org/10.5114/pjp.2016.59475
- Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горюх, Є. Л., & Гулак, Л. О. (2024). *Рак в Україні, 2022–2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. (Vol. 25). Кропивницький: Поліум.
- Gong, J., Maia, M. C., Dizman, N., Govindarajan, A., & Pal, S. K. (2016). Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian Journal of Urology*, 3(4), 286–292. doi.org/10.1016/j.ajur.2016.08.006
- McHugh, J. B., Hoschar, A. P., Dvorakova, M., Parwani, A. V., Barnes, E. L., & Seethala, R. R. (2007). p63 immunohistochemistry differentiates salivary gland oncology and oncocytic carcinoma from metastatic renal cell carcinoma. *Head and Neck Pathology*, 1(2), 123–131. doi.org/10.1007/s12105-007-0031-44
- Morita, Y., Kashima, K., Suzuki, M., Kinoshita, H., Teramoto, A., Matsumiya, Y., & Uzawa, N. (2021). Differential Diagnosis between Oral Metastasis of Renal Cell Carcinoma and Salivary Gland Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 506. doi.org/10.3390/diagnostics11030506
- Vitruk, I., Voylenko, O., Stakhovskyi, O., Kononenko, O., Pikul, M., Semko, S., ... Stakhovsky, E. (2019). Advantages of organ-sparing treatment approaches in metastatic kidney cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(7), 3131–3137. https://doi.org/10.1007/s00432-022-04216-6
- Fares, A. F., Araujo, D. V., Calsavara, V., Saito, A. O., Formiga, M. N., Dettino, A. A., ... Cunha, I. W. (2019). Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancermedicalscience*, 13, 967. doi.org/10.3332/ecancer.2019.967
- Studentova, H., Spisarová, M., Kopova, A., Zemankova, A., Melichar, B., & Student, V. Jr. (2023). The Evolving Landscape of Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancers*, 15(15), 3855. doi.org/10.3390/cancers15153855

10. Sun, M., Shariat, S. F., Cheng, C., Ficarra, V., Murai, M., Oudard, S., ... Karakiewicz, P. I. (2011). Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *European Urology*, 60(4), 644–661. doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.041.
11. Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M., Warren, M. A., Golshayan, A. R., Sahi, C., ... Choueiri, T. K. (2009). Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(34), 5794–5799. doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809.
12. Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M., Harshman, L. C., Bjarnason, G. A., Vaishampayan, U. N., ... Choueiri, T. K. (2013). External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 14(2), 141–148. doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
13. Fares, A. F., Araujo, D. V., Calsavara, V., Saito, A. O., Formiga, M. N., Det-
tino, A. A., ... Cunha, I. W. (2019). Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancermedicalscience*, 13, 967. doi.org/10.3332/ecancer.2019.967.
14. Jakubowski, C. D., Vertosick, E. A., Untch, B. R., Sjoberg, D., Wei, E., Palmer, F. L., ... Russo, P. (2016). Complete metastasectomy for renal cell carcinoma: Comparison of five solid organ sites. *Journal of Surgical Oncology*, 114(3), 375–379. doi.org/10.1002/jso.24327.
15. Mikhail, M., Chua, K. J., Khizir, L., Tabakin, A., & Singer, E. A. (2022). Role of metastasectomy in the management of renal cell carcinoma. *Frontiers in Surgery*, 9, 943604. doi.org/10.3389/fsurg.2022.943604.

A rare form of renal cell cancer metastasis to the minor salivary gland: a clinical case

R.R. Antoniv¹, I.D. Kostyshyn¹, G.A. Girma¹, V.V. Boyko²,
P.I. Mykhailiuk¹, A.M. Pysar¹, I.P. Semeniv²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²Prykarpethian Clinical Oncology Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. Actuality. Renal cell cancer is among the 10 most common oncological diseases in Ukraine. Features of the course of this disease complicate its diagnosis in the early stages. **The purpose of the work.** To cite a clinical case of metastatic renal cell carcinoma with secondary damage to the minor salivary gland of the hard palate. Materials and methods. The clinical case was considered, the data of diagnostic studies were analyzed, and the effectiveness of treatment measures was evaluated. **Results.** Patients with tumors of the oropharyngeal area require a comprehensive clinical examination to rule out the metastatic nature of neoplasms of this location. Surgical excision of the tumor

focus of rare localizations is an important diagnostic and therapeutic tool. On the one hand, we get verification of the process, in this case metastatic, which gives additional information about its staging. On the other hand, it is the initial part of cytoreductive treatment. Given the extremely low probability of metastasis of renal cell carcinoma to the minor salivary gland of the oral cavity, certain difficulties arise in the histological examination of the surgical material in such cases. Immunohistochemical examination plays a decisive role in the verification of neoplasms of the oropharyngeal area. **Conclusions.** Metastatic lesion of the salivary glands is a rare manifestation of renal cell carcinoma. Routine histopathological examination cannot always indicate the correct diagnosis. Performing an immunohistochemical analysis allows optimizing the diagnostic algorithm for metastatic lesions of the salivary glands. Combined treatment of well-differentiated oligometastatic renal cell carcinoma of the kidney, including cytoreductive nephrectomy and metastasectomy of a solitary lesions followed by systemic therapy, provides acceptable results in terms of overall and cancer-specific survival in young patients. A multidisciplinary approach of highly specialized oncological care are important for diagnosis and treatment of non-trivial forms of metastases of kidney cancer.

Key words: metastatic renal cell cancer; tumor of the minor salivary gland of the oral cavity; oropharyngeal area; cytoreductive surgical treatment.

Адреса для листування:

Антонів Ростислав Ростиславович
76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний
онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради»
E-mail: r.antoniv@gmail.com

Correspondence:

Rostyslav Antoniv
2 Halyska str., Ivano-Frankivsk, 76018
Ivano-Frankivsk National Medical University
E-mail: r.antoniv@gmail.com

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

- Аверін Д.І. 1(53): 43; 2(54): 132; 4(56): 309
 Алексєєнко О.І. 3(55): 248
 Антонів Р.Р. 4(56): 364
 Артеменко М.В. 3(55): 275; 4(56): 309
 Банковська Н.В. 3(55): 214, 220
 Безверхний В. 4(56): 301
 Безносенко А.П. 3(55): 214
 Бойко В.В. 4(56): 364
 Бойчук С.І. 3(55): 228
 Бойчук Т. 1(53): 83
 Болгова Л.С. 2(54): 124; 3(55): 248
 Бондаренко І.М. 4(56): 309
 Браїловська В.В. 2(54): 177
 Браїловський Б.Ю. 2(54): 177
 Буйвол О. 3(55): 207
 Бурлака А. 4(56): 301
 Бурлака А.А. 3(55): 214
 Буртин О.В. 2(54): 106
 Буртна А.В. 4(56): 315
 Вітрук В.Й. 3(55): 207
 Вітрук Ю.В. 3(55): 207
 Войленко О.А. 3(55): 207
 Волков І.Б. 3(55): 228
 Волошинович В. 1(53): 83
 Волошинович М. 1(53): 83
 Габрієлян А.В. 3(55): 284
 Гарашенко О.О. 1(53): 32
 Гарбар Р. 3(55): 207
 Гиря П.І. 1(53): 71
 Гірна Г.А. 4(56): 364
 Главацький О.Я. 1(53): 24
 Горбач О.І. 1(53): 24
 Городецький А.В. 2(54): 162
 Горох Є.Л. 3(55): 235, 238
 Гречко Б. 3(55): 207
 Грицик Р.А. 3(55): 231
 Гуйванюк І.Л. 1(53): 39
 Гук Н.М. 1(53): 48
 Гурін П.В. 3(55): 284
 Давидюк С.С. 2(54): 142
 Даниленко В.В. 2(54): 119
 Дасюкевич О.Й. 2(54): 147
 Дедков С.А. 3(55): 228
 Дедков А.Г. 2(54): 147; 3(55): 228
 Добржанський О.Ю. 2(54): 162
 Досенко І.В. 3(55): 220
 Дронов О.І. 4(56): 361
 Дронова В.Л. 4(56): 361
 Дупик М. 4(56): 301
 Єфіменко О.В. 1(53): 9
 Жернов О.А. 2(54): 185
 Завізіон В.Ф. 1(53): 43; 2(54): 132; 3(55): 275; 4(56): 309
 Закальська Х.А. 1(53): 66; 4(56): 346
 Звірич В. 4(56): 301
 Згура О.М. 2(54): 177
 Земсков С. 4(56): 4(56): 301
 Земскова О.В. 1(53): 24
 Іванкова В.С. 3(55): 220
 Іванкова О.М. 3(55): 220
 Карнабеда О.А. 1(53): 48
 Климова В.В. 4(56): 342
 Кметюк Я.В. 2(54): 119
 Ковальчук О.І. 2(54): 185
 Ковальчук С.І. 3(55): 220
 Ковальчук Ю.Я. 1(53): 71
 Козак Н. 1(53): 83
 Колесник Д.Л. 2(54): 147
 Кондрацький Ю.М. 2(54): 162
 Кононенко О. 3(55): 207
 Копецький В.І. 1(53): 39
 Копчак А.В. 2(54): 106
 Коробко Є.В. 2(54): 106
 Коровін С.І. 3(55): 228
 Костишин І.Д. 4(56): 364
 Костіков В.В. 2(54): 169
 Кошель Д. 3(55): 207
 Кравець О.В. 2(54): 106
 Крижанівська А.Є. 2(54): 142; 3(55): 231
 Крижевський В.В. 1(53): 39
 Кропельницький В.О. 3(55): 284
 Кротевич М.С. 3(55): 207, 224
 Крячок І.А. 4(56): 315, 353
 Кузьменко О.П. 2(54): 128
 Кукушкіна М.М. 3(55): 228
 Кушнір О.Ю. 1(53): 39
 Летінський І.Г. 2(54): 177
 Лигирда О.Ф. 3(55): 220
 Литвиненко О.О. 3(55): 228
 Лісний І.І. 1(53): 66; 4(56): 346
 Лобода А.Д. 3(55): 220
 Локес І.В. 3(55): 220
 Лук'янова Н. 3(55): 207
 Лук'янчук Є.В. 3(55): 196
 Лукач Е.В. 4(56): 306
 Лукашенко А.В. 1(53): 9, 50; 2(54): 169; 3(55): 269, 214
 Лялькін С.А. 3(55): 224; 4(56): 361
 Ляшенко А.О. 3(55): 220
 Марченко О.Т. 2(54): 128
 Матковська Н. 1(53): 83
 Матяшук Н.М. 1(53): 79
 Машуков А.О. 2(54): 177
 Мед В.В. 2(54): 124
 Мерліч С.В. 2(54): 177
 Микитюк А.І. 3(55): 214; 4(56): 301
 Михайлович Ю.Й. 3(55): 235, 238
 Михайлюк П.І. 4(56): 364
 Мовчан О.В. 3(55): 220
 Мокрик О.М. 4(56): 361
 Мороз Ю.В. 4(56): 353
 Неміш І.Л. 1(53): 6; 3(55): 204, 255
 Нікогосян Л.Р. 1(53): 79
 Огорчак М.А. 1(53): 71
 Орел В.Е. 2(54): 147
 Остапенко Ю.В. 1(53): 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Остафійчук В.В. 2(54): 147; 3(55): 228
 Партикевич Ю.Д. 2(54): 113
 Пацко В.В. 1(53): 9, 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Пепенін М.О. 2(54): 162
 Петросян М.А. 2(54): 177
 Писар А.М. 4(56): 364
 Пікуль М. 3(55): 207
 Покітко О.В. 2(54): 177
 Полякова Д.С. 3(55): 204
 Разумейко І.В. 1(53): 50
 Райник Х.П. 4(56): 315
 Рау Б. 1(53): 71
 Раціборський Д.В. 2(54): 177
 Рибін А.І. 1(53): 79
 Рижов А.Ю. 3(55): 235, 238
 Рихальський О.Ю. 2(54): 147
 Рілінг О.П. 1(53): 71
 Рожкова В.О. 3(55): 214
 Рудь І.М. 3(55): 242
 Сафіян В.І. 1(53): 71
 Свінціцький А.В. 4(56): 342
 Семенів І.П. 4(56): 364
 Семко С. 3(55): 207
 Сендецький С.С. 4(56): 342
 Сережко Ю.О. 4(56): 306
 Симонов О.М. 3(55): 284
 Сирбу В.М. 2(54): 177
 Скачкова О.В. 1(53): 24
 Скиба В. 4(56): 301
 Скумс А.А. 3(55): 284
 Скумс А.В. 3(55): 284
 Смоланка І.І. (мол.) 2(54): 106
 Смоланка І.І. 3(55): 220, 224
 Солодяннікова О.І. 2(54): 119
 Стаховський Е.О. 3(55): 207
 Стаховський О.Е. 3(55): 207
 Столярова О.Ю. 2(54): 119
 Сукач Г.Г. 2(54): 119
 Сулаєва О.М. 2(54): 177
 Теслюк Р.С. 4(56): 361
 Тимошенко А. 3(55): 207
 Титоренко І.Б. 4(56): 353
 Ткач В. 1(53): 83
 Ткаченко І.О. 3(55): 228
 Трохимич С. 3(55): 207
 Туганова Т.М. 3(55): 248
 Хлопчанюк В.В. 3(55): 228
 Хмельницький Г.В. 1(53): 24
 Храновська Н.М. 1(53): 24
 Циганков В.П. 2(54): 185
 Цимбалюк Є.М. 4(56): 306
 Чевердюк Д.О. 1(53): 39
 Чернієнко В.В. 2(54): 106
 Черченко К.Д. 1(53): 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Чехун В. 3(55): 207
 Човган О.Є. 3(55): 224
 Шилін І.В. 2(54): 177
 Шкурят О.В. 2(54): 177
 Шкурупій Б.М. 2(54): 152
 Шокун Н.В. 4(56): 315
 Шуба І.М. 1(53): 24
 Шудрак А. 4(56): 301
 Шудрак А.А. 1(53): 39
 Шудрак П.А. 3(55): 224
 Шебетун А.Д. 3(55): 214
 Юхимчук Б.С. 2(54): 177
 Ярема Р.Р. 1(53): 71
 Яценюк Н. 3(55): 207

AUTHORS INDEX

- Alekseenko O. 3(55): 248
 Antoniv R.R. 4(56): 364
 Artemenko M.V. 3(55): 275; 4(56): 309
 Avierin D.I. 1(53): 43; 2(54): 132; 4(56): 309
 Bankovska N.V. 3(55): 214, 220
 Beznosenko A. 3(55): 214
 Bezverhnyi V. 4(56): 301
 Boichuk T. 1(53): 83
 Bolhova L.S. 2(54): 124; 3(55): 248
 Bondarenko I.M. 4(56): 309
 Boychuk S.I. 3(55): 228
 Boyko V.V. 4(56): 364
 Brailovska V.V. 2(54): 177
 Brailovskiy B.Y. 2(54): 177
 Burlaka A. 3(55): 214; 4(56): 301
 Burtina A.V. 4(56): 315
 Burtyn O.V. 2(54): 106
 Buyvol O. 3(55): 207
 Chekhun V. 3(55): 207
 Cherchenko K.D. 1(53): 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Chernienko V.V. 2(54): 106
 Cheverdiuk D. 1(53): 39
 Chovgan O.Y. 3(55): 224
 Danylenko V.V. 2(54): 119
 Dasyukevich O.J. 2(54): 147
 Davydiuk S.S. 2(54): 142
 Dedkov S.A. 3(55): 228
 Diedkov A.G. 2(54): 147; 3(55): 228
 Dobrzhanskyi O.Y. 2(54): 162
 Dosenko I.V. 3(55): 220
 Dronov O.I. 4(56): 361
 Dronova V.L. 4(56): 361
 Dupyk M. 4(56): 301
 Efimenko O.V. 1(53): 9
 Gabrielyan A.V. 3(55): 284
 Girna G.A. 4(56): 364
 Glavatskyi O.Ya. 1(53): 24
 Gorbach O.I. 1(53): 24
 Gorokh Ye. 3(55): 235, 238
 Gurin P.V. 3(55): 284
 Harashchenko O. 1(53): 32
 Harbar R. 3(55): 207
 Hlopchaniuk V.V. 3(55): 228
 Horodetskyi A.V. 2(54): 162
 Hrechko B. 3(55): 207
 Hrytsyk R. 3(55): 231
 Huivaniuk I. 1(53): 39
 Huk N. 1(53): 48
 Hyrya P. 1(53): 71
 Ivankova O.M. 3(55): 220
 Ivankova V.S. 3(55): 220
 Karnabeda O. 1(53): 48
 Khmelnytskyi H.V. 1(53): 24
 Khranovska N.M. 1(53): 24
 Klymova V.V. 4(56): 342
 Kmetiyuk Ya.V. 2(54): 119
 Kolesnyk D.L. 2(54): 147
 Kondratskyi Y.M. 2(54): 162
 Kononenko O. 3(55): 207
 Kopchak A.V. 2(54): 106
 Kopetskyi V. 1(53): 39
 Korobko Ye.V. 2(54): 106
 Korovin S.I. 3(55): 228
 Koshel D. 3(55): 207
 Kostikov V.V. 2(54): 169
 Kostyshyn I.D. 4(56): 364
 Kovalchuk O.I. 2(54): 185
 Kovalchuk S.I. 3(55): 220
 Kovalchuk Y. 1(53): 71
 Kozak N. 1(53): 83
 Kravets O.V. 2(54): 106
 Kropelnytskyi V.O. 3(55): 284
 Krotevich M.S. 3(55): 207, 224
 Kryachok I.A. 4(56): 315, 353
 Kryzhanivska A.Y. 2(54): 142; 3(55): 231
 Kryzhevskiy V. 1(53): 39
 Kukushkina M.M. 3(55): 228
 Kushnir O. 1(53): 39
 Kuzmenko O.P. 2(54): 128
 Letinsky I.H. 2(54): 177
 Lisnyy I.I. 1(53): 66; 4(56): 346
 Loboda A.D. 3(55): 220
 Lokes I.V. 3(55): 220
 Lukach E.V. 4(56): 306
 Lukashenko A.V. 1(53): 9, 50; 2(54): 169; 3(55): 214, 269
 Lukianova N. 3(55): 207
 Lukyanchuk Y.V. 3(55): 196
 Lyalkin S.A. 3(55): 224; 4(56): 361
 Lyashenko A.O. 3(55): 220
 Lygyrda O.F. 3(55): 220
 Lytvynenko O.O. 3(55): 228
 Marchenko O.T. 2(54): 128
 Mashukov A.O. 2(54): 177
 Matkovska N. 1(53): 83
 Matyashchuk N.M. 1(53): 79
 Med V.V. 2(54): 124
 Merlich S.V. 2(54): 177
 Michailovich Yu. 3(55): 235, 238
 Mokryk O.M. 4(56): 361
 Moroz Y.V. 4(56): 353
 Movchan O.V. 3(55): 220
 Mykhailiuk P.I. 4(56): 364
 Myktyuk A. 3(55): 214; 4(56): 301
 Nemis I.L. 1(53): 6; 1(53): 6; 3(55): 204, 255
 Nikogosyan L.R. 1(53): 79
 Ohorchak M. 1(53): 71
 Orel V.E. 2(54): 147
 Ostafiichuk V.V. 2(54): 147; 3(55): 228
 Ostapenko Y.V. 1(53): 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Partykevych Y.D. 2(54): 113
 Patsko V.V. 1(53): 9, 50; 2(54): 169; 3(55): 269
 Pepenin M.O. 2(54): 162
 Petrosyan M.A. 2(54): 177
 Pikul M. 3(55): 207
 Pokitko O.V. 2(54): 177
 Poliakov D.S. 3(55): 204
 Pysar A.M. 4(56): 364
 Ratsiborskyi D.V. 2(54): 177
 Rau B. 1(53): 71
 Razumeiko I. 1(53): 50
 Rainyk K.P. 4(56): 315
 Riling O. 1(53): 71
 Rozhkova V. 3(55): 214
 Rud I. 3(55): 242
 Rybin A.I. 1(53): 79
 Rykhalskyi O.Yu. 2(54): 147
 Ryzhov A. 3(55): 235, 238
 Safiyan V. 1(53): 71
 Semeniv I.P. 4(56): 364
 Semko S. 3(55): 207
 Sendetskyi S.S. 4(56): 342
 Serezhko Yu.O. 4(56): 306
 Shchebetun A. 3(55): 214
 Shilin I.V. 2(54): 177
 Shkurat O.V. 2(54): 177
 Shkurupii B.M. 2(54): 152
 Shokun N.V. 4(56): 315
 Shuba I.M. 1(53): 24
 Shudrak A. 1(53): 39
 Shudrak A. 4(56): 301
 Shudrak P.A. 3(55): 224
 Skachkova O.V. 1(53): 24
 Skums A.V. 3(55): 284
 Skums A.A. 3(55): 284
 Skyba V. 4(56): 301
 Smolanka I.I. 3(55): 220, 224
 Smolanka I.I.(jr.) 2(54): 106
 Solodiannikova O.I. 2(54): 119
 Stakhovsky E. 3(55): 207
 Stakhovskiy O. 3(55): 207
 Stolyarova O.Yu. 2(54): 119
 Sukach G.G. 2(54): 119
 Sulayeva O.M. 2(54): 177
 Svintsitskyi A.V. 4(56): 342
 Symonov O.M. 3(55): 284
 Syrbu V.M. 2(54): 177
 Tesliuk R.S. 4(56): 361
 Tkach V. 1(53): 83
 Tkachenko I.O. 3(55): 228
 Trokhymchuk S. 3(55): 207
 Tsyhankov V.P. 2(54): 185
 Tsybalyuk E.M. 4(56): 306
 Tuganova T. 3(55): 248
 Tumoshenko A. 3(55): 207
 Tytorenko I.B. 4(56): 353
 Vitruk Iu. 3(55): 207
 Vitruk V. 3(55): 207
 Volkov I.B. 3(55): 228
 Voloshynovych M. 1(53): 83
 Voloshynovych V. 1(53): 83
 Voylenko O. 3(55): 207
 Yarema R. 1(53): 71
 Yatseniuk N. 3(55): 207
 Yuhymchuk B.S. 2(54): 177
 Zakalska K.A. 1(53): 66; 4(56): 346
 Zavizion V.F. 1(53): 43; 2(54): 132; 3(55): 275; 4(56): 309
 Zemskov S. 4(56): 301
 Zemskova O.V. 1(53): 24
 Zgura O.M. 2(54): 177
 Zhernov O.A. 2(54): 185
 Zvirych V. 4(56): 301

Правила для авторів

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

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

Електронний рукопис надається з обов'язковою вказівкою використаного текстового редактора. Текст набирають в редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, Arial 14 шрифт, без табуляції та переносів. Розмір листів 210×297 мм (формат A4). Інтервал між рядками — 1,5, поля — 3×1,5 см. Не слід розбивати статтю на окремі файли. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



АКТУАЛЬНО • ФАХОВО • ДОКАЗОВО



СПЕЦІАЛІЗОВАНІ РЕСУРСИ
ДЛЯ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ
ВІД «МОРІОН» — ДЛЯ ТИХ,
КОМУ ВАЖЛИВО БУТИ В КУРСІ
СВІТОВОЇ МЕДИЧНОЇ НАУКИ ТА
ПРАКТИКИ



Спеціалізоване фахове видання
для лікарів різних спеціальностей
«Український медичний часопис»



Провідна спеціалізована інформаційна
платформа для фармацевтів
«Щотижневик АПТЕКА»



Науково-практичний журнал «Клінічна
онкологія» для клінічних онкологів,
хірургів-онкологів, онкогематологів,
хіміотерапевтів та суміжних
спеціальностей



Довідник лікарських засобів
№ 1 в Україні

МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕОСМИСЛИТИ

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

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

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

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

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

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA), затверджена Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ України №1828 від 31.10.2024. Реєстраційні посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025; 2. Державний експертний центр МОЗ України. «Державний реєстр лікарських засобів України» <http://www.drz.com.ua/>. Останнє звернення 12.01.2025 року; 3. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *NEngl J Med*. 2021; 384(25):2394–2405; 4. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Plenary Session, 16–18 March 2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарibu. **Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Інші антинеопластичні засоби. Олапариб. Код АТХ L01XK01. **Фармакологічні властивості.** Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який притуплює ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП). **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких з відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевасизумабом показана для підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевасизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією генів BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями генів BRCA1/2, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію; засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями генів BRCA1/2 та мутаціями генів BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату; у комбінації з абіратероном або преднізолоном для лікування дорослих пацієнтів із мРПР/ТЗ, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня тяжкості (ступень 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]), які не вимагали припинення застосування. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥10%), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задишка та диспнея. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевасизумабом для лікування раку яєчників або у комбінації з абіратероном і преднізолоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Спосіб застосування й дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевасизумабом – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.** Категорія відпуску. За рецептом. Упаковка. По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. **Регістраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, радна було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запроستی відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, Ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedicastrazeneca.com/content/azstrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за admedinfo@contactazmedicastrazeneca.com (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №1828 від 31.10.2024. ЛІНПАРЗА – торговельна марка, власність компанії Астразенка. © AstraZeneca 2025.

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