

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)

Том 4, № 1, 2021

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 4, № 1, 2021



www.mif-ua.com

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

1

ВПЕВНЕНІСТЬ, ЩО ҐРУНТУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

ДОКАЗИ...

Потужної клінічної ефективності¹⁻¹⁰

Реального клінічного досвіду¹¹

Якості життя пацієнта^{12, 13}

Прогнозованого профілю безпеки^{1-3, 6-8, 10, 14, 15}

Простого моніторингу лікування*,¹

Зручного режиму дозування^{†, 1}

При лікуванні широкого кола жінок з HR+/HER2- метастатичним раком молочної залози[†]



PR-IBR-UKR-0045 [†]HR+, гормон-рецептор-позитивний; HER2-, негативний за рецептором епідермального фактора росту людини 2 типу. *Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ІБРАНС, під час лікування у пацієнтів потрібно контролювати лише показники загального аналізу крові. В індивідуальних випадках може знадобитися моніторинг додаткових параметрів. ¹Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою. **1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІБРАНС. **2.** Ruigo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed October 2020. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Ruigo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm>. Accessed October 2020. **12.** Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016; 27(6):1047-1054. **13.** Ruigo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. **14.** Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(4):419-430. **15.** Verma S, et al. Oncologist. 2016; 21:1165-1175. **16.** Durairaj C, et al. Anticancer Drugs. 2018;29(3):271-280.

ІБРАНС (IBRANCE)[†] - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу. Коротка інструкція для медичного застосування. Показання до застосування. ІБРАНС показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози; в комбінації з інгібітором ароматази; в комбінації з фулвестрантом у жінок, які попередньо отримували ендокринну терапію. У жінок в пременопаузі і перименопаузі ендокринну терапію слід проводити в комбінації з агоністом люталінізуючого гормон-релізинуючого гормону (ЛПРГ). Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза становить 125 мг палбоциклібу перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою. Жінкам в пре/перименопаузному періоді перед початком та під час комбінованої терапії палбоциклібом та фулвестрантом слід застосовувати агоністи ЛПРГ відповідно до локальних стандартів клінічної практики. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу препарату ІБРАНС приблизно в один і той самий час кожного дня. Якщо у пацієнта виникло блювання або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час, зміна дози. Рекомендуються зміновати дозування препарату ІБРАНС з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості. Лікування деяких побічних реакцій може вимагати тимчасового припинення терапії відтермінування застосування дози або зменшення дози або остаточного припинення прийому препарату відповідно до схеми зменшення дози (для більш детальної інформації дивись повну інструкцію). Рекомендована модифікація дози препарату ІБРАНС у разі виникнення побічних реакцій: рекомендована доза 125 мг/добу, перше зменшення дози 100 мг/добу, друге зменшення дози 75 мг/добу. Якщо необхідно подальше зменшення дози (нижче 75 мг/добу), слід прийняти лікування. До початку лікування препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 15-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідно проводити загальний аналіз крові. Рекомендуються застосовувати препарат ІБРАНС, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1000/\text{mm}^3$ і тромбоцитів $\geq 50000/\text{mm}^3$. Спосіб застосування. ІБРАНС призначений для перорального застосування. Препарат слід приймати з їжею, бажано з тією, яка є забезпечена стійку експозицію палбоциклібу. Слід уникати прийому палбоциклібу з грейпфрутовим соком. Капсули ІБРАНС слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріскоті або мають інші пошкодження. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Застосування препаратів, що містять звіробій. Побічні реакції. Найбільш поширені побічні реакції ($\geq 20\%$) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали палбоцикліб в рандомізованих клінічних дослідженнях, включали нейтропенію, інфекції, лейкопенію, підвищену втомлюваність, нудоту, стоматит, анемію, алопецію та діарею. Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) 3 ступеня або вище при застосуванні палбоциклібу були нейтропенія, лейкопенія, анемія, підвищена втомлюваність та інфекції. Зменшення або модифікація дози внаслідок виникнення будь-яких побічних реакцій були потрібні 34,4% пацієнтів, які отримували ІБРАНС в рандомізованих клінічних дослідженнях незалежно від комбінації. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату ІБРАНС дітям не встановлені. Дані відсутні. Застосування у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку, які отримують цей лікарський засіб, або їх партнери-чоловіки повинні використовувати надійні методи контрацепції (наприклад, повільний бар'єрний метод контрацепції) під час терапії і впродовж не менш 3 тижнів або 14 тижнів після завершення терапії для жінок і чоловіків відповідно. Дані щодо застосування палбоциклібу вагітним жінкам відсутні або наявні у обмеженій кількості. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не проводилися дослідження впливу палбоциклібу на вироблення молока у людей і тварин. Його присутності в грудному молоці або його впливу на немовлят, які згодяться на грудному годуванні, невідомо, чи проникає палбоцикліб у грудне молоко. Годування груддю забороною пацієнтам, які отримують лікування палбоциклібом. Особливості застосування. Оваріальна аблация або суцільна агоністом ЛПРГ є обов'язковою умовою для жінок в пре/перименопаузному періоді, яким призначено лікування препаратом ІБРАНС в комбінації з інгібітором ароматази, що обумовлено механізмом дії інгібіторів ароматази. Безпека і ефективність застосування палбоциклібу пацієнтам з критичним висхідним захворюванням не досліджувалися. У разі розвитку нейтропенії ступеня 3 або 4 рекомендується тимчасове припинення застосування препарату, зменшення дози або відтермінування початку циклу лікування. Оскільки ІБРАНС чинить мієлосупресивну дію, можлива схильність пацієнтів до розвитку інфекцій. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. Оскільки дані відсутні, ІБРАНС слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки та з тяжкими порушеннями функції нирок. Слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів та індукторів СYP3A з палбоциклібом. Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою СYP3A та ферменту сульфотрансферази SUL2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором СYP3A, активність якого змінюється у часі. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A (наприклад, з кларитриміцимом, ідинавіром, ітраконазолом, кетоназолом, лопінавіром/ритонавіром, нефінавіром, позаконазолом, саквінавіром, теларівіром, телмітроміцимом, вориконазолом та грейпфрутовим соком) або грейпфрутовим соком. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами СYP3A (наприклад, з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, еналітамідом та з виробом протидіарейним). На основі даних, отриманих у in vitro дослідженнях, очікується, що палбоцикліб пригнічує активність транспортерів P-глікопротеїну (P-gp) у кишечнику та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Тому застосування палбоциклібу з лікарськими засобами, які є субстратами P-gp (наприклад, з діогіконом, дабігатраном, коліцином) або BCRP (наприклад, з правастином, розувастатином, сульфасалазином) може збільшувати їх терапевтичний ефект і побічні реакції. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Фармакологічні властивості. Палбоцикліб є вишкостетивним, оборотним інгібітором циклізуючої кінрази (СОК) 4 та 6. Циклін D1 та СОК4/6 є компонентами багатьох сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. Категорія відноку. За рецептом. Затверджено: Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017. Реструкціонне посвідчення № UA115747/01/01, UA115747/01/02, UA115747/01/03. Зміни внесено: Наказ МОЗ № 2109 від 17.10.2019. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Практична онкологія Practical Oncology Praktična onkologìâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у листопаді 2018 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 4, № 1, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE, OUCI



ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 4, № 1, 2021

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)



Засновник
Заславський О.Ю.

Видавець Заславський О.Ю.

Завідувач редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

**Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, англійською та російською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 23434-13274 Р.*

Видано Міністерством юстиції України 22.06.2018 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,3
Зам. 2021-ро-08. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

www.mif-ua.com

<http://oncology.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Зотов Олексій Сергійович —
к.м.н., доцент кафедри онкології,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Редакційна колегія

Зуб Валерій Олексійович — к.м.н., доцент,
головний лікар КПЗ «Чернігівський обласний
онкологічний диспансер», м. Чернігів, Україна

Кваченюк Андрій Миколайович — д.м.н.,
професор, заступник директора з клінічної
роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна

Пономарьова Ольга Володимирівна — к.м.н.,
доцент кафедри онкології, Національна
медична академія післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сулаєва Оксана Миколаївна — д.м.н.,
професор, завідувач морфологічного відділу,
заступник директора з наукової роботи
лабораторії CSD, м. Київ, Україна

Шпарик Ярослав Васильович — к.м.н., доцент,
завідувач хіміотерапевтичного відділення,
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний центр», м. Львів,
Україна

Glasberg (Grozinsky-Glasberg) Simona, MD,
Head of the Neuroendocrine Tumor Unit ENETS
Center of Excellence Endocrinology & Metabolism
Department, Division of Medicine Hadassah-
Hebrew University Medical Center Ein Kerem,
Jerusalem

Kurtman Cengiz, MD, Professor, Ankara University
Medical Faculty, Department of Radiation
Oncology, Cebeci Hospital, Dikimevi, Ankara,
Turkey

Rancati Alberto, MD, PhD, Director of Surgery
Department, Chief of Oncoplastic Surgery Division
Istituto Oncologico Henry Moore, Director of
Plastic Surgery at Center Buenos Aires, Argentina.
Assistant Clinical Professor, Division of Plastic
Surgery, Department of Surgery, University
California, San Diego School of Medicine, USA

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої
інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук
та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частко-
во статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки
при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим
посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2021

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	5	Appeal of Editor-in-Chief	5
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Огляд

Review

<i>Бахнюк К.Д.</i> Періопераційна хіміотерапія при місцево-поширеному операбельному раку шлунка (огляд літератури).....	6	<i>K.D. Bakhniuk</i> Perioperative chemotherapy for locally advanced operable gastric cancer (literature review)	6
Коментар редакції до статті К.Д. Бахнюк.....	11	Comment on the article by K.D. Bakhniuk.....	11
<i>Риспаєва Д.Е.</i> Оптимальна інтеграція інгібіторів CDK4/6 у лікування гормон-рецепторпозитивного метастатичного раку молочної залози.....	12	<i>D.Ye. Ryspayeva</i> Optimal integration of CDK4/6 inhibitors for treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer	12
<i>Павлушенко М.В., Любота Р.В., Зотов О.С., Анікусько М.Ф., Верещачко Р.І.</i> Вплив вітаміну D на розвиток і перебіг раку молочної залози (огляд літератури).....	20	<i>M.V. Pavlushenko, R.V. Lyubota, O.S. Zotov, M.F. Anikusko, R.I. Vereshchako</i> The effect of vitamin D on the development and course of breast cancer (literature review)	20
<i>Гривкова Л.В.</i> Високодозна метотрексатвісна протипухлинна хіміотерапія	33	<i>L.V. Hryvkova</i> Anticancer chemotherapy with high-dose methotrexate	33
<i>Білич М.О.</i> Прогностичне та предиктивне значення лімфоплазмоцитарної інфільтрації при раку молочної залози (огляд літератури).....	42	<i>M.O. Bilych</i> Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer (literature review)	42

Лікарю, що практикує

Practicing Physician

<i>Чистик Т.</i> Сучасні стандарти діагностики й лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози.....	49	<i>T. Chistykh</i> Modern standards of diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas.....	49
--	----	--	----

<i>Чистик Т.</i> Нейроендокринні пухлини: огляд клінічних випадків..... 58	<i>T. Chistyk</i> Neuroendocrine tumors: a review of clinical cases 58
<i>Чистик Т.</i> Вибір андроген-деприваційної терапії раку передміхурової залози в сучасних умовах..... 64	<i>T. Chistyk</i> The choice of androgen deprivation therapy for prostate cancer in present-day conditions..... 64
<i>Кравчун Т.А., Самусева А.А., Зайчук В.В.</i> Маркування як метод рутинного контролю відповіді пухлини на терапію 67	<i>T.A. Kravchun, A.A. Samusieva, V.V. Zaichuk</i> Labeling as a method of routine monitoring of tumor response to therapy 67

Матеріали конференції

Proceedings of the Conference

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 74	XII International Medical Forum "Innovations in Medicine — the Health of the Nation" 74
Вимоги до оформлення статей 76	Requirements for the articles 76
Медична книга 78	Medical book 78

Шановні колеги!



Піонер застосування ендокринної терапії в онкології, сер Джордж Томас Бітсон, у 1878 році провів дослідження на кролях і виявив феномен припинення лактації після видалення яєчників. Доповідаючи про ці результати на засіданні Единбурзького медико-хірургічного товариства в 1896 році, він зазначив: «Ці дані здаються мені такими, що становлять значний інтерес, вказуючи на те, що один орган може контролювати секрецію в іншому...» Дійсно, цікаво, тим більше що термін «гормон» Е. Старлінг і В. Бейлісс запропонують лише через 9 років. Мабуть, Бітсон навіть не здогадувався, що відкриття гормональної регуляції фізіологічних функцій у майбутньому не тільки стане підґрунтям для створення нової галузі медицини — ендокринології, але й принесе нові дані в патофізіологію пухлинного росту і, зрештою, у терапію злоякісних пухлин.

Більшість публікацій у цьому випуску нашого журналу присвячено пухлинам, переважно гормонозалежним і гормонозалежним.

Завжди актуальними є публікації, присвячені раку молочної залози. Читачі зможуть ознайомитись з цікавими даними щодо ролі вітаміну D в етіології і патогенезі раку молочної залози, впливу його на перебіг захворювання; з новими прогностичними й предиктивними факторами (лімфоцитарна інфільтрація пухлин), лікувальними технологіями (поєднання інгібіторів CDK4/6 і традиційної ендокринотерапії), можливостями підвищення ефективності хірургічних втручань шляхом ретельного їх планування після неoad'ювантної терапії із застосуванням внутрішньотканинного маркування пухлинних вогнищ.

Не менш цікавою для клініцистів буде методика вибору андроген-деприваційної терапії раку передміхурової залози.

Відносно новим розділом онкоендокринології є вчення про нейроендокринні пухлини, що бурливо розвивається останніми роками. Дві важливі публікації цього номеру присвячені саме цій темі.

Ознайомимо також колег з методикою, знань про яку часто бракує, — високодозною метотрексатвмісною хімотерапією.

Як небеззаперечну публікацію, якою ми намагаємось започаткувати дискусію на шпальтах нашого журналу, наводимо огляд, присвячений періопераційній хімотерапії при місцево-поширеному операбельному раку шлунка. Ніде правди діти, результати лікування в таких ситуаціях на сьогодні залишають бажати кращого. Причинами цього є не тільки недостатньо висока ефективність терапії, але й профіль її безпеки і, відповідно, незадовільна якість життя пацієнтів. Запрошуємо фахівців висловлюватись із цього приводу.

Нарешті, впевнений, що стаття групи авторів щодо ведення пацієнтів з нейтропенією в умовах пандемії COVID-19 буде користуватися увагою читачів. Вочевидь, усі аспекти нашого повсякденного життя, медицина, і клінічна онкологія зокрема, у післяковідний період стануть дещо іншими, і ми маємо це враховувати в нашій клінічній практиці.

А в тому, що COVID відступає, я впевнений. Невдовзі побачимось!

Щиро ваш, Олексій Зотов ■

УДК 616.33006.6031.14

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229866>

Бахнюк К.Д.

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

КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер», м. Одеса, Україна

Періопераційна хіміотерапія при місцево-поширеному операбельному раку шлунка (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Рак шлунка (РШ) залишається провідною причиною онкологічної захворюваності та смертності у світі. Згідно з даними Globocan, у 2020 році захворюваність на рак шлунка становила 5,6 % (1 089 103 осіб), смертність — 7,7 % (768 793 осіб). За даними канцер-реєстру України за 2017–2018 роки, рак шлунка за смертністю посідає друге місце після раку легень у чоловіків. До моменту встановлення діагнозу майже у 70 % хворих пухлинний процес місцево-поширеного або генералізованого характеру, що знижує можливість радикального хірургічного лікування. Хірургічне лікування залишається основним методом лікування РШ, але прогноз залишається невтішним навіть після якісно проведеного оперативного лікування через високу частоту рецидивів (20–60 %) та недостатню ефективність ад'ювантної терапії. **Мета дослідження:** проаналізувати дослідження, де випробовувались різні схеми неоад'ювантного лікування раку шлунка, та надати результати ключових перспективних досліджень, присвячених цій технології лікування. **Матеріали та методи.** Ми провели огляд літератури, що включав рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження в період з 2010 по 2020 рік. Пошук проводили за допомогою електронних наукометричних баз PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, а також тез доповідей щорічних конгресів Американського товариства клінічної онкології та Європейського суспільства медичної онкології. Ключовими словами пошуку були: неоад'ювантна хіміотерапія, періопераційна хіміотерапія, новоутворення шлунка, рак шлунка, рандомізоване контрольоване випробування, лікування раку шлунка, дисемінований РШ, D2-лімфодисекція. Критеріями відбору були дослідження, в яких порівнювалися різні режими періопераційної хіміотерапії без додавання хіміопроменевої терапії, таргетної терапії за останні 10 років. **Результати.** За визначеними ключовими словами було знайдено 30 публікацій. Серед знайдених джерел 10 рандомізованих клінічних досліджень, 8 нерандомізованих клінічних досліджень, 4 метааналізи, 8 літературних оглядів. **Висновки.** Аналіз наведених даних свідчить про наявність лише 3 рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених ефективності та безпечності періопераційної хіміотерапії місцево-поширеного раку шлунка, які відповідали критеріям відбору. У проаналізованих дослідженнях є невеликі дизайну дослідження: відсутні вірогідні дані щодо проведення адекватної лімфодисекції, включення в дослідження не тільки раку шлунка, а й інших локалізацій (шлунково-стравохідної аденокарциноми, раку нижнього відділу стравоходу). Перераховані вище аргументи дозволяють констатувати, що визнання режиму FLOT єдиним ефективним і безпечним режимом неоад'ювантної поліхіміотерапії місцево-поширеного раку шлунка не є ретельно обґрунтованим постулатом, а потребує подальших спланованих клінічних досліджень належної якості.

Ключові слова: хіміотерапія; операбельний рак шлунка; огляд

Вступ

Рак шлунка (РШ) залишається провідною причиною онкологічної захворюваності та смертності у світі. Згідно з даними Globocan, у 2020 році захворюваність на рак шлунка становила 5,6 % (1 089 103 осіб), смертність — 7,7 % (768 793 осіб). За даними канцер-реєстру

України за 2017–2018 роки, рак шлунка за смертністю посідає друге місце після раку легень у чоловіків.

Хвороба частіше проявляється в чоловіків віком від 30 до 75 років, проте статистичні дані останніх років свідчать про вірогідне зростання частоти РШ серед жінок. До моменту встановлення діагнозу майже у 70 %

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Бахнюк К.Д., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: Kateryna Bakhniuk, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

хворих пухлинний процес місцево-поширеного або генералізованого характеру, що знижує можливість радикального хірургічного лікування.

Загальна 5-річна виживаність для резектабельного РШ низька і становить від 20 до 30 %. Водночас в Японії виживаність становить 53 %, що пов'язано із застосуванням скринінгових програм та виявленням РШ на ранніх стадіях, а також адекватним лікуванням — операцією з лімфодисекцією в об'ємі D2.

Хірургічне лікування є основним методом лікування РШ, але прогноз залишається невтішним навіть після адекватної операції через високу частоту рецидивів (20–60 %) та недостатню ефективність ад'ювантної терапії.

У низці досліджень порівнювали різницю між хірургічним втручанням, доповненим ад'ювантним лікуванням, та хірургічним втручанням як єдиним методом лікування. На сьогодні існують переконливі дані метааналізу, проведеного групою GASTRIC, які свідчать про те, що хірургічне втручання з ад'ювантним лікуванням має перевагу над хірургічним втручанням: загальна 5-річна виживаність зросла з 49,6 до 55,3 % [1].

Враховуючи те, що у більшості первинних хворих РШ виявляють на пізніх стадіях, останніми роками частіше застосовують комплексний підхід із використанням неoad'ювантного (передопераційного) та ад'ювантного (післяопераційного) лікування. Стратегією неoad'ювантного лікування є зменшення обсягу пухлини, збільшення вірогідності резекції в об'ємі R0, знищення мікрометастазів. Періопераційну хіміотерапію було нещодавно включено до національних рекомендацій з лікування провідних країн світу, особливо після публікації німецького рандомізованого дослідження фази II/III 2019 року — FLOT4 [2].

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз досліджень, де випробувались різні схеми неoad'ю-

вантного лікування раку шлунка, та навести результати ключових перспективних досліджень, присвячених цій технології лікування.

Матеріали та методи

Ми провели огляд літератури, що включав рандомізовані та нерандомізовані клінічні дослідження в період з 2010 по 2020 рік. Пошук проводили за допомогою електронних наукометричних баз PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, а також тез доповідей щорічних конгресів Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та Європейського суспільства медичної онкології (ESMO). Ключовими словами пошуку були: неoad'ювантна хіміотерапія, періопераційна хіміотерапія, новоутворення шлунка, рак шлунка, рандомізоване контрольоване випробування, лікування раку шлунка, дисемінований РШ, D2-лімфодисекція. Критеріями відбору були дослідження, в яких порівнювалися різні режими періопераційної хіміотерапії без додавання хіміопроменевої терапії, таргетної терапії за останні 10 років.

Результати

За визначеними ключовими словами було знайдено 30 публікацій. Серед знайдених джерел 10 рандомізованих клінічних досліджень, 8 нерандомізованих клінічних досліджень, 4 метааналізи, 8 літературних оглядів. З них критеріям відбору відповідали 3 рандомізованих клінічних дослідження.

Періопераційна хіміотерапія РШ була вперше подана як стандарт лікування відповідно до результатів двох рандомізованих клінічних досліджень. Першим багатоцентровим дослідженням було Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC), в якому брали участь 503 пацієнти із шлун-

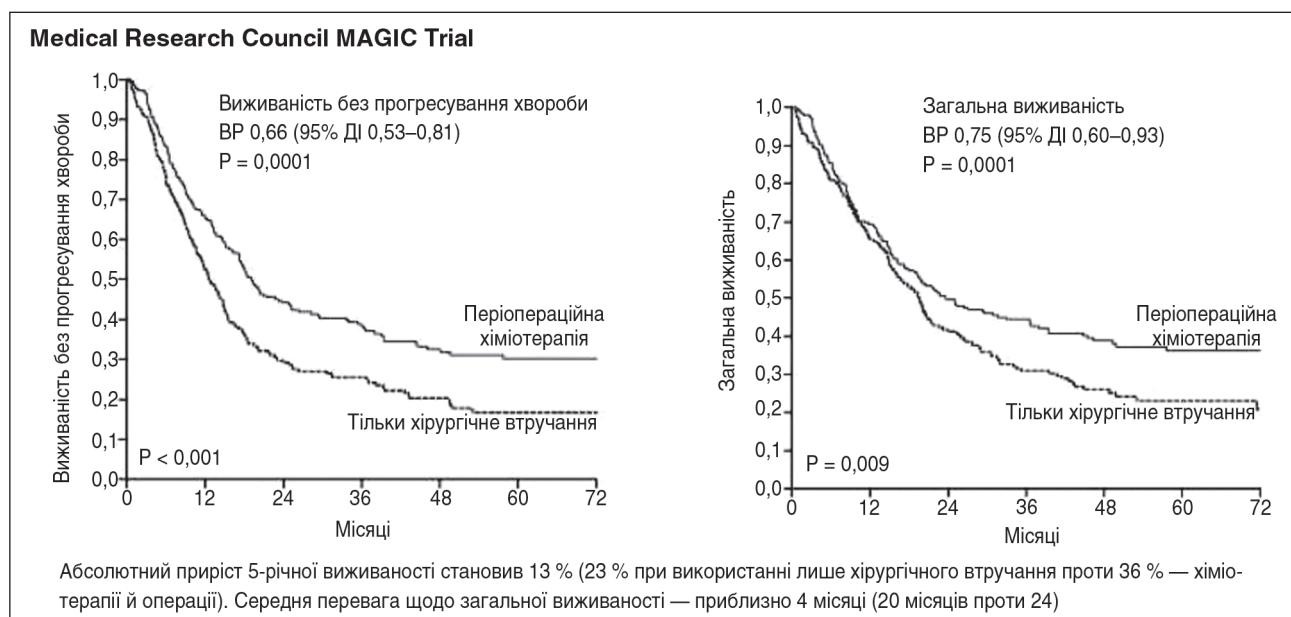


Рисунок 1. Результати рандомізованого дослідження MAGIC (Cunningham D. et al. N. Engl. J. Med. 2006. 355. 11-20)

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків.

ково-стравохідною аденокарциномою, раком шлунка та раком нижнього відділу стравоходу.

Учасники були рандомізовані на дві групи: у першій групі досліджувався результат використання неoad'ювантної хіміотерапії (НХТ) та операції (n = 250 пацієнтів); у другій групі — результат тільки після операції (n = 253 пацієнти). Використана схема для НХТ — ECF (Epirubicin 50 mg/m², Cisplatin 60 mg/m², 5-Fluorouracil 200 mg/m²/d). Використання НХТ та операції призвело до значного поліпшення загальної виживаності (OS) за рік — 36 проти 23 % [3].

Аналогічні результати були отримані у французькому дослідженні ACCORD07/FFCD 9703 [4]. Використана схема для НХТ — CF (Cisplatin 100 mg/m² та 5-Fluorouracil 800 mg/m²/d, з 1-го по 5-й день). Результати дослідження показали перевагу в загальній виживаності НХТ та операції на 14 % (24 % — операція та 38 % — НХТ з операцією).

Обидва дослідження призвели до зміни підходу лікування РШ та висунули на перший план ідею мультимодального підходу. Використання триплету в першому дослідженні є взаємозамінним використанням дуплету в другому дослідженні, що свідчить про те, що платиновмісний дуплет не поступається антрацикліновмісному триплету за ефективністю, проте, вірогідно, супроводжується меншою частотою побічних ефектів, нижчою токсичністю. Статистичні тести щодо гетерогенності результатів показали, що періопераційні ефекти від хіміотерапії були набагато вищими для пухлин стравохідно-шлункового з'єднання, а не для раку шлунка. Проте в публікації не міститься даних щодо частоти виконання лімфодисекції в об'ємі D2 в усіх дослідницьких центрах, залучених у дослідження.

У квітні 2019 року були опубліковані дані німецького дослідження FLOT4. Це відкрите клінічне випробування, що включало 716 пацієнтів з резектабельним місцево-поширеним раком шлунка (T2–4/N будь-які/M0) або з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли (T будь-яка/N+/M0). Їх рандомізували на дві групи: ті, що отримували режим FLOT (n = 356), та ті, що отримували режим ECF/ECX (n = 360).

Режим FLOT проводили: 4 курси до операції, 4 — після (Docetaxel 50 mg/m²/Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 200 mg/m², внутрішньовенно краплинно, 5-Fluorouracil 2600 мг/м², інфузія 24 години — 1-й день, 1 раз у 14 днів). Режим ECF/ECX складався з 3 курсів перед операцією і 3 — після (Epirubicin 50 mg/m², Cisplatin 60 mg/m², внутрішньовенно краплинно, 5-Fluorouracil 200 mg/m², внутрішньовенна інфузія, або Capecitabine 1250 mg/m², перорально, з 1-го по 21-й день).

Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність. Використання режиму FLOT призвело до значного поліпшення медіани загальної виживаності — 50 та 37 місяців у групі ECF (рис. 4). За оцінкою дослідників, загальна 5-річна виживаність зросла до 45 % в режимі FLOT з 36 % в режимі ECF/ECX [5].

Медіана безрецидивної виживаності (Progression-free survival, PFS) становила 30 місяців проти 18 місяців відповідно (рис. 5).

Таким чином, автори дослідження позиціонували режим FLOT як новий золотий стандарт лікування раку шлунка для пацієнтів, які отримують періопераційне лікування. Даний режим був включений у рекомендації NCCN та ESMO [6].

Крім того, за даними Salah-Eddin Al-Batran та співавт. (2016), режим FLOT асоціювався із значно вищим

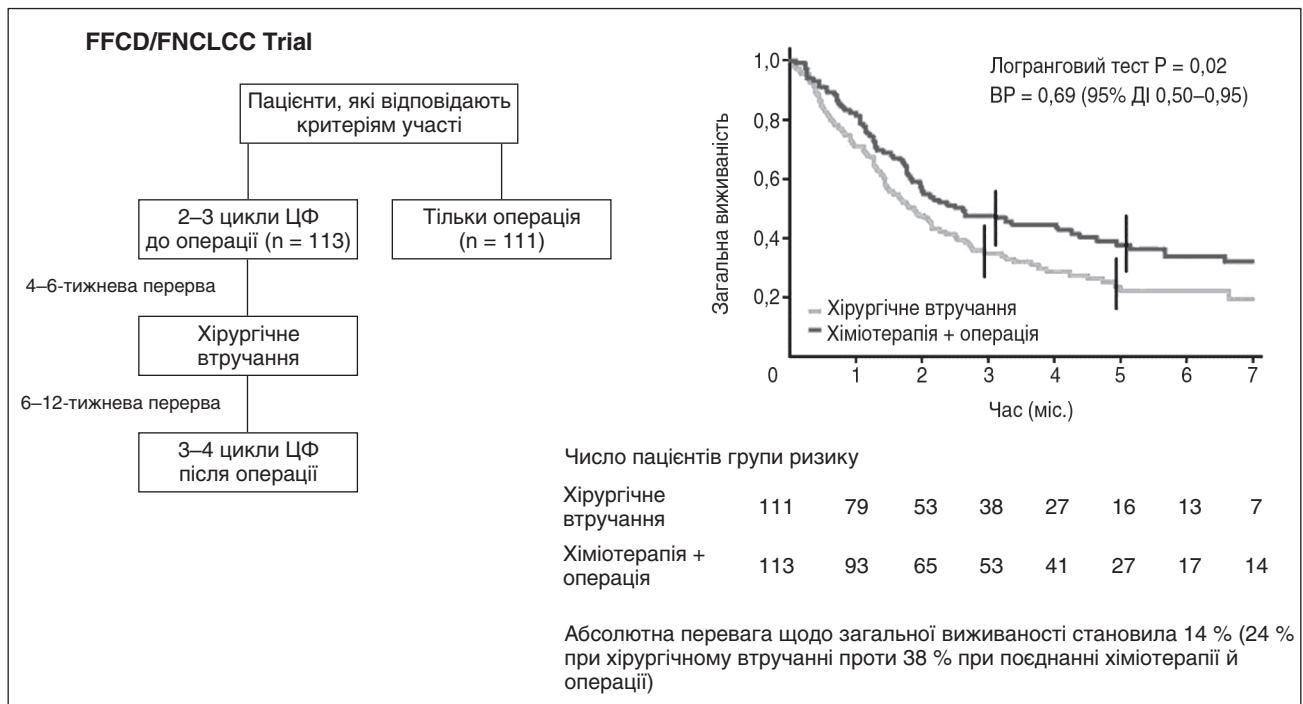


Рисунок 2. Дизайн і результати рандомізованого дослідження ACCORD07/FFCD 9703 (Ychou M. et al. J. Clin. Oncol. 2011)

Примітка: ЦФ — комбінація цисплатину і 5-фторурацилу.

відсотком пацієнтів, які досягли повної патологічної регресії (pathological response, PR), ніж ECF/ECX (20 із 128 пацієнтів проти 8 із 137 пацієнтів відповідно) [7].

Проте, якщо подивитись на кількість та ступінь побічних ефектів, більше половини пацієнтів, які отримували режим FLOT (52 %), страждали від нейтропенії тяжкого ступеня (3–4-й ст.) на відміну від 39 % у режимі ECF/ECX. Також частіше зустрічались інфекційні ускладнення (18 та 9 %), діарея (10 та 4 %) і полінейропатія (7 та 2 %). Тільки 60 % у групі FLOT розпочали післяопераційний етап лікування, і тільки 46 % хворих отримали повний цикл лікування (4 + 4). Більше того, 5-річна виживаність, навіть при такому інтенсивному режимі лікування, все одно залишилась невисокою — менше 50 % [8].

Обговорення

Отже, за результатами випробувань MAGIC та ACCORD07/FFCD 9703, які продемонстрували перевагу в загальній виживаності (OS) та виживаності без прогресії (PFS) у групі, де було використано неоад'ювантну хімотерапію та операцію, можна говорити про потенційну перевагу мультимодального підходу до лікування

місцево-поширеного раку шлунка. Проте в обидва дослідження входили пацієнти не тільки з раком шлунка, а також з раком стравохідно-шлункового переходу, раком нижнього відділу стравоходу, що ускладнює можливість вірогідного трактування результатів.

Дослідження FFCD 9703 показало, що використання платиновмісного дуплету є рівноцінним використанню триплету, але, можливо, має перевагу в токсичності.

Використання режиму FLOT призвело до значного поліпшення медіани загальної виживаності (50 та 37 місяців у групі ECF) та безрецидивної виживаності (30 та 18 місяців відповідно). За оцінкою дослідників, загальна 5-річна виживаність зросла до 45 % в режимі FLOT з 36 % в режимі ECF/ECX. Слід звернути увагу, що зазначений результат загальної 5-річної виживаності має позитивну тенденцію до зростання порівняно з режимами ECF/ECX (36 %) [7], CF (38 %) [4], проте залишається невисоким (< 50 %) і супроводжується значно більшою токсичністю та гіршим рівнем якості життя пацієнта.

Це означає, що медикаментозне лікування раку шлунка все ще є відкритим питанням і пошуки ефективного режиму продовжуються. Крім того, за якою

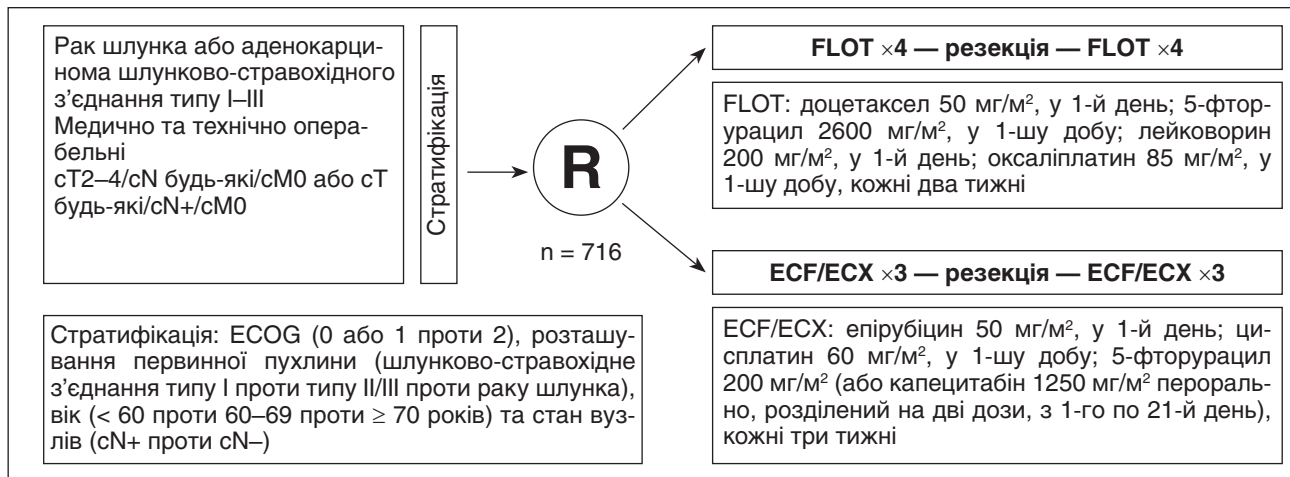


Рисунок 3. Дизайн дослідження FLOT (Al-Batran S.E. et al. Lancet. 2019 May 11. 393(10184). 1948-1957)

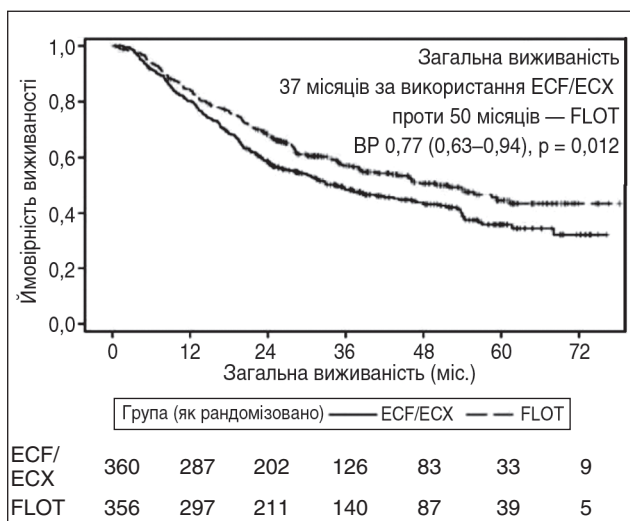


Рисунок 4. Показники медіани загальної виживаності FLOT та ECF/ECX (Al-Batran S.E. et al. Lancet. 2019 May 11. 393(10184). 1948-1957)

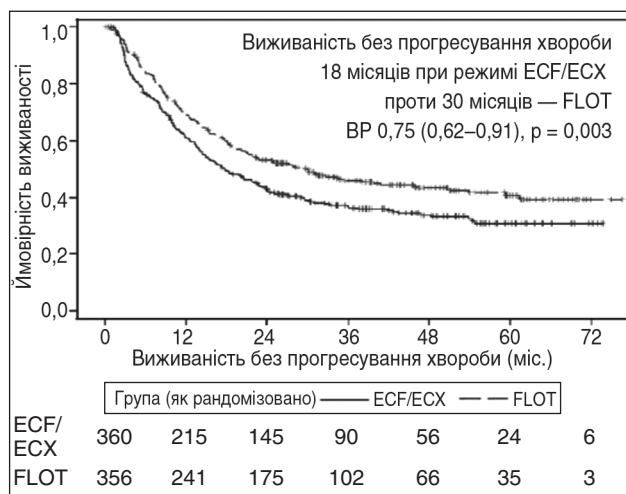


Рисунок 5. Медіана безрецидивної виживаності (Progression-free survival, PFS) FLOT та ECF/ECX (Al-Batran S.E. et al. Lancet. 2019 May 11. 393(10184). 1948-1957)

схемою проводити лікування в післяопераційному періоді, якщо пацієнт не відповів на передопераційні цикли, теж є предметом дискусій. На сьогодні невідомо, яка лікувальна тактика є оптимальною у випадку рецидиву пухлини після лікування режимом FLOT.

Висновки

Аналіз наведених даних свідчить про наявність лише 3 рандомізованих контрольованих досліджень (які є стандартом доказової медицини), присвячених ефективності та безпечності періопераційної хіміотерапії місцево-поширеного раку шлунка. У проаналізованих дослідженнях є недоліки дизайну дослідження: відсутні вірогідні дані щодо проведення адекватної лімфодиссекції, включення в дослідження не тільки раку шлунка, а й інших локалізацій (шлунково-стравохідної аденокарциноми, раку нижнього відділу стравоходу). Перераховані вище аргументи дозволяють констатувати, що визнання режиму FLOT єдиним ефективним та безпечним режимом неoad'ювантної поліхіміотерапії місцево-поширеного раку шлунка не є ретельно обґрунтованим постулатом, а потребує подальших ретельно спланованих клінічних досліджень належної якості.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Усі рисунки, використані в огляді, взяті з відкритої презентації ESMO Oncology PRO.

Список літератури

1. *GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. 2010 May [PubMed].*

2. *Matthew Stenger Perioperative Therapy With FLOT vs ECF/ECX in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma. 2019 April [ASCOpost].*

3. *Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N., Van de Velde C.J.H., Nicolson M., Scarffe J.H., Lofts F.J., Falk S.J., Iveson T.J., Smith D.B., Langley R.E., Verma M., Weeden S., Chua Y.J. MAGIC Trial Participant Affiliations expand Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. 2006 July [PubMed].*

4. *Van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B. et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N. Engl. J. Med. 2012.*

5. *Al-Batran S., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. Lancet. 2019 May [PubMed].*

6. *Aggelis V., Cunningham D., Lordick F., Smyth E.C. Perioperative therapy for operable gastroesophageal adenocarcinoma: past, present and future. 2018 May [ESMO].*

7. *Al-Batran S.-E., Hofheinz R.D., Pauligk C., Kopp H.-G., Haag G.M., Luley K.B. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet. 2006 December.*

8. *Van den Ende T., Abe Nijenhuis F.A., van den Boorn H.G., Veer E.T., Hulshof M.C.C.M., Gisbertz S.S., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. COMplot, A Graphical Presentation of Complication Profiles and Adverse Effects for the Curative Treatment of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019 July [PubMed].*

Отримано/Received 22.02.2021

Рецензовано/Revised 04.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2021 ■

K.D. Bakhniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

MNPE "Odessa Regional Oncology Center", Odessa, Ukraine

Perioperative chemotherapy for locally advanced operable gastric cancer (literature review)

Abstract. Background. Gastric cancer remains the leading cause of cancer morbidity and mortality in the world. According to Globocan, in 2020 the incidence of gastric cancer was 5.6 % (1,089,103 people), with mortality of 7.7 % (768,793 people). According to the Cancer Registry of Ukraine for 2017–2018, gastric cancer is the second leading cause of death after lung cancer in men. By the time of diagnosis, almost 70 % of patients have a locally advanced or generalized tumor process, which reduces the possibility of radical surgical treatment. Surgical treatment remains the main method of treatment for gastric cancer, but the prognosis is poor even after high-quality surgical treatment due to the high frequency of recurrences (20–60 %) and insufficient effectiveness of adjuvant therapy. The purpose of the study: to analyze studies that have tested various schemes of neoadjuvant treatment for gastric cancer and to present the results of key promising studies on this treatment technology. **Materials and methods.** We conducted a literature review that included randomized and nonrandomized clinical trials from 2010 to 2020. The search was conducted using electronic scientometric databases PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, as well as abstracts of the annual congresses of the American Society of Clinical Oncology and the European Society for Medical Oncology. The key words of

the search were: neoadjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, gastric neoplasm, gastric cancer, randomized controlled trial, treatment of gastric cancer, disseminated gastric cancer, D2 dissection. The selection criteria were: studies comparing different regimens of perioperative chemotherapy without the addition of chemoradiation therapy, targeted therapy over the past 10 years.

Results. Thirty publications were found for the above-mentioned keywords. Among these sources, there were 10 randomized clinical trials, 8 non-randomized clinical trials, 4 meta-analyses, 8 literature reviews. **Conclusions.** Analysis of these data indicates the presence of only 3 randomized controlled trials on the efficacy and safety of perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer that met the selection criteria. There are shortcomings in the design of the analyzed studies: no reliable data on adequate lymph dissection, inclusion into the study of patients not only with gastric cancer, but also with other cancer sites (gastroesophageal adenocarcinoma, cancer of the lower esophagus). The above arguments suggest that the recognition of the FLOT as the only effective and safe regimen for neoadjuvant polychemotherapy in locally advanced gastric cancer is not a well-founded postulate, but requires further planned clinical trials of appropriate quality.

Keywords: chemotherapy; operable gastric cancer; review

Коментар редакції до статті К.Д. Бахнюк «Періопераційна хіміотерапія при місцево-поширеному операбельному раку шлунка (огляд літератури)»

При рецензуванні огляд отримав низку зауважень від рецензентів, які значною мірою були враховані автором. Проте вважаємо за необхідне навести їх зміст, щоб читачі змогли сформулювати свою думку відносно технології лікування, що розглядається, і, можливо, ініціювати дискусію на шпальтах нашого журналу.

Зауваження рецензента

При розгляді й обговоренні статті німецьких авторів (Al-Batran S.E. et al., 2019) в огляді зазначено: «...автори дослідження позиціонували режим FLOT як новий золотий стандарт лікування...» Проте в оригінальній статті слово *gold* не зустрічається, в обговоренні йдеться про *новий* стандарт.

Не знаю, чи для раку шлунка наближення до 50% 5-річної виживаності — це мало. Тому я був би за обережніші судження автора огляду.

Назagal мені здалося, що S.E. Al-Batran і співавтори дослідження досить обережно й стримано говорять про результати. Стосовно цієї публікації позиція автора огляду надто жорстка; для її об'єктивізації я б порадив скористатися оцінками якихось незалежних загальноновизнаних експертів у цій галузі (їх достатньо в різноманітних коментарях на цю тему). І взагалі, варто було використати більше думок з секції *Discussion* статей, які розглядаються.

Крім того, як на мене, чисто цитостатична терапія в цій ділянці вже не дасть покращення. В обговоренні автор огляду може сказати, у якому напрямку можуть іти дослідження, де чекати покращення результатів. Бо наразі особливого оптимізму поки що нема.

Доцент Я.В. Шпарик ■

УДК 616-006.611-69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229867>

Риспаєва Д.Е.

Лікарня ізраїльської онкології «LISOD», м. Київ, Україна

Оптимальна інтеграція інгібіторів CDK4/6 у лікування гормон-рецепторпозитивного метастатичного раку молочної залози

Резюме. У статті проведено аналіз ефективності нового класу препаратів — інгібіторів циклінзалежних кіназ CDK4/6 з розкриттям їх механізму дії. Описано загальні результати основних досліджень щодо палбоциклібу, рибоциклібу та абемациклібу* в першій і наступних лініях терапії HR-позитивного/HER2-негативного метастатичного раку молочної залози (PM3). Наведено профіль побічних ефектів затверджених інгібіторів CDK4/6. Показано, що комбінація інгібіторів CDK4/6 з ендокринною терапією дає перевагу у виживаності, можливості подолання гормонорезистентності та великі перспективи в поліпшенні клінічних результатів лікування гормон-рецепторпозитивного метастатичного PM3.

Ключові слова: метастатичний рак молочної залози; інгібітори CDK4/6; палбоцикліб; рибоцикліб; абемацикліб; ендокринна терапія; гормонорезистентність

Вступ

Щороку у світі реєструється понад 1,7 млн нових випадків раку молочної залози (PM3) [1]. В Україні у 2018 році діагностовано понад 15 017 випадків інвазивного PM3 і 5726 смертей від цього захворювання [2].

Приблизно у 60–80 % випадків PM3 є гормон-рецепторпозитивним захворюванням (hormone receptor, HR) [3–5]. Гормональна терапія — це основний вид лікування таких пацієнтів. Поточними парадигмами лікування для HR-позитивного/HER2-негативного (HR+/HER2–) метастатичного PM3 є послідовна гормональна терапія, таргетна і/або хіміотерапія, спрямовані на стабілізацію захворювання, продовження життя і підтримку якості життя пацієнта зі зменшенням симптомів, пов'язаних з пухлинами.

Ендокринна терапія PM3 має у своєму арсеналі як антиестрогенні препарати, такі як тамоксифен, фульвестрант, так і такі, що пригнічують функцію естрогенів, — інгібітори ароматази (IA) стероїдні (екземестан) і нестероїдні (анастрозол і летрозол).

Попри ці досягнення, наявність первинної (*de novo*, присутньої до лікування) або набутої (що розвинулася під час терапії) резистентності до ендокринної терапії залишається серйозною клінічною проблемою. Генетичні та біологічні дослідження раку, кількість яких збільшується, свідчать про важливу роль сигнальних

шляхів PI3K/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin) і CDK4/6-Rb (cyclin-dependent kinase 4/6-retinoblastoma) в розвитку резистентності і використанні більш ефективних комбінацій для лікування HR+ підтипів PM3 [6, 7]. Такі комбінації ендокринної терапії з еверолімусом (інгібітор mTOR) і новим класом препаратів інгібіторів циклінзалежних кіназ CDK4/6 швидко трансформували алгоритми поточного лікування гормонозалежного поширеного PM3.

Хоча чинні міжнародні рекомендації презентують важливі підходи і принципи для вибору лікування, послідовність ендокринної терапії поширеного PM3 і найкращі стратегії використання інгібіторів CDK4/6 у першій і наступних лініях терапії залишаються нечіткими. Клініцисти повинні вирішити, коли потрібно використовувати інгібітори CDK4/6 (вони схвалені в першій і наступних лініях ендокринної терапії) і як організувати послідовність лікування після прогресування хвороби.

На сьогодні три інгібітори CDK4/6 — палбоцикліб, рибоцикліб і абемацикліб були схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування HR+/HER2– метастатичного PM3 [8–10]. В Україні зареєстровано два із них — палбоцикліб (Ібранс) та рибоцикліб (Кіскалі).

* Абемацикліб не зареєстрований на території України.

Механізм дії інгібіторів CDK4/6

Клітинний цикл перебуває, як відомо, під суворим контролем і складається із чотирьох фаз: G1 (підготовка клітини до реплікації ДНК), S (синтез ДНК), G2 (підготовка до поділу), M (мітоз, тобто поділ хромосом, а потім і самої клітини) [11]. У певні моменти циклу відбувається перевірка готовності клітини до переходу в наступну стадію. В основних контрольних точках (у фазі G1, при переході з G1 у фазу S, при переході з фази G2 до мітозу, при переході з метафази мітозу в анафазу) просування клітинного циклу регулюється CDK, які стають активними під час зв'язування з білками циклінами. Зміна синтезу і руйнування різних циклінів забезпечує переходи і перебіг різних фаз клітинного циклу [12].

Ключовим регулятором переходу G1 — S є сигнальний шлях цикліну CDK4/6-Rb [11]. Під час активації мітогенними сигнальними шляхами цикліни D-типу зв'язуються з CDK4 або CDK6 (рис. 1А). Ці активні циклін-D-CDK4/6-комплекси здійснюють фосфорилювання білка Rb (retinoblastoma), в комплексі з яким перебуває транскрипційний фактор E2F [13]. Цей фактор вивільняється і містить транскрипції генів, які потрібні для синтезу ДНК, а також генів циклінів і CDK-кіназ, специфічних для наступної стадії циклу [11]. Пухлинний супресор Rb відіграє ключову роль у регуляції входження клітини з фази G1 у фазу S, що в кінцевому підсумку дає можливість клітині проходити клітинний цикл і ділитися (рис. 1А). Негативна регуляція клітинного циклу забезпечує затримку клітини на якійсь із його стадій, відомо також як арешт клітинного циклу. Він необхідний, наприклад, для проведення репарації ДНК, якщо в ній виникли пошкодження.

Порушення регуляції клітинного циклу є невід'ємною та основоположною ознакою неопластичної клітини. В основі утворення пухлини лежить надлишкове розмноження певних клітин, відбувається збій у контролі клітинного циклу. Порушення балансу регуляторних молекул у вигляді надлишкової експресії циклінів і позитивної проліферації, що зберігається, робить контрольну точку G1 — S ідеальною терапевтичною мішенню [11, 12, 14]. Ця контрольна точка, як уже було викладено вище, суворо контролюється циклінами D-типу і CDK4/6 [15]. Селективні інгібітори

CDK4/6 відключають кінази, які призводять до дефосфорилювання білка Rb (рис. 1Б), тим самим запобігають проходженню через контрольну точку G1 — S, спричиняючи зупинку клітинного циклу [13, 16, 17].

При HR+ ПМЗ естроген стимулює експресію цикліну D і ендокринна монотерапія може бути поліпшена шляхом комбінування з інгібуванням CDK4/6 [13, 18]. Висхідний спрямований вплив на сигнальний шлях ER може знизити мітогенну сигналізацію, а спадний спрямований вплив на CDK4/6 може викликати зупинку клітинного циклу, що може бути ефективною стратегією лікування HR+ ПМЗ [19].

Використання інгібіторів CDK4/6 у першій лінії терапії HR+/HER2– метастатичного ПМЗ

Перевагу інгібіторів CDK4/6 у поєднанні з ІА як ефективного варіанта першої лінії терапії у пацієнтів з HR+/HER2– метастатичним ПМЗ було вперше продемонстровано в II фазі клінічного випробування PALOMA-1/TRIO-18 і пізніше підтверджено в III фазі дослідження PALOMA-2 [8, 20]. PALOMA-1 включило 165 постменопаузальних пацієнток, які раніше не отримували системного лікування при запущеному захворюванні. У дослідженні було проведено порівняння комбінації палбоциклібу з летрозолом проти монотерапії летрозолом як терапії першої лінії. Застосування комбінації показало значне збільшення медіани виживаності без прогресування (ВБП) порівняно з самим летрозолом (20,2 проти 10,2 місяця; відношення ризиків (ВР) = 0,488; $p = 0,0004$) [8]. У наступному рандомізованому клінічному дослідженні III фази, PALOMA-2, аналогічна група з 666 пацієнтів була рандомізована в співвідношенні 2 : 1 для прийому комбінації палбоциклібу і летрозолу або монотерапії летрозолом [20]. І знову отримано дані щодо істотного поліпшення медіани ВБП при комбінації (ВР = 0,58; $p < 0,001$). Медіана ВБП була значно вищою (24,8 місяця) в групі, яка отримувала палбоцикліб і летрозол, порівняно з 14,5 місяця серед пацієнтів, які отримували терапію летрозолом. Крім того, частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) була вищою в групі з комбінацією: 42,1 % порівняно з 34,7 % в групі тільки летрозолу ($p = 0,031$) [20]. Підгруповий аналіз відповідно до факторів стратифікації

Таблиця 1. Короткий виклад результатів основних випробувань для схвалених інгібіторів CDK4/6 у першій лінії лікування при HR+/HER2– метастатичному ПМЗ

Показник	PALOMA-2 [21]		MONALEESA-2 [22]		MONARCH 3 [23]	
	Палбоцикліб + летрозол	Летрозол	Рибоцикліб + летрозол	Летрозол	Абемацикліб + ІА	ІА
N	444	222	334	334	328	165
Медіана спостереження, міс.	37,6	37,3	26,4	26,4	26,7	26,7
Медіана ВБП, міс.	27,6	14,5	25,3	16,0	28,18	14,76
ЧОВ*, %	55,3 [20]	34,7 [20]	54,5	38,8	61,0	45,5
Медіана ЗВ, міс.	NR	NR	NR	NR	NR	33,0 (33,0 — NR)

Примітки: тут і в табл. 2: * — пацієнти з вимірювальним захворюванням; NR — не досягнуто; ЗВ — загальна виживаність.

(вісцеральне проти невісцерального захворювання, попередня ендокринна терапія порівняно з її відсутністю, безрецидивний період менше або більше ніж 12 місяців) підтвердив явну перевагу у всіх підгрупах [20]. Наступні оновлені дані (табл. 1) показали, що ця перевага ВБП продовжує зберігатися в групі з палбоциклібом (27,6 проти 14,5 місяця, ВР = 0,563; $p < 0,0001$) [21]. Успішні результати досліджень призвели до прискореного схвалення палбоциклібу FDA в 2015 році.

Рибоцикліб, інший інгібітор CDK4/6, був вивчений у декількох клінічних випробуваннях (програма MONALEESA) і в березні 2017 року схвалений FDA в поєднанні з летрозолом у першій лінії терапії у постме-

нопаузальних жінок із HR+/HER2– метастатичним РМЗ [9]. У найостаннішому аналізі з медіаною спостереження 26,4 місяця (табл. 1) додавання рибоциклібу до стандартної ендокринної терапії демонструє ефективність комбінації (ЧОВ 54,5 % в комбінації проти 38,8 % з плацебо; ВБП 25,3 проти 16,0 місяця, ВР = 0,568; $p < 0,0001$) [22].

Абемацикліб є третім пероральним інгібітором CDK4/6, який структурно відрізняється від палбоциклібу і рибоциклібу, виявляючи велику селективність до CDK4. У лютому 2018 року FDA схвалило використання абемациклібу в поєднанні з ІА на підставі результатів дослідження III фази MONARCH 3, у якому абемацикліб порівнювався з плацебо в поєднанні з нестероїдним ІА у 493 постменопаузальних пацієнток з HR+/HER2– метастатичним РМЗ, які раніше не отримували системної терапії [10]. Остаточний аналіз ВБП мав медіану спостереження 26,7 місяця (табл. 1), і в пацієнтів у групі з абемациклібом відзначалося поліпшення ЧОВ (61,0 проти 45,5 %) і ВБП (28,18 проти 14,76 місяця, ВР = 0,540; $p = 0,000002$) [23].

Отже, інгібітори CDK4/6 в поєднанні з ІА були схвалені на підставі даних 3 досліджень III фази при поширеному РМЗ у першій лінії терапії: PALOMA-2, MONALEESA-2 і MONARCH 3 (табл. 1) [9, 10, 20].

Усі три інгібітори CDK4/6 демонстрували значне поліпшення ВБП і ЧОВ при додаванні до першої лінії ендокринної терапії порівняно зі стандартним лікуванням HR+/HER2– метастатичного РМЗ. Варто зазначити, що ці препарати ніколи не порівнювалися безпосередньо і вважаються еквівалентними за ефективністю [24]. Серед усіх інгібіторів CDK4/6 палбоцикліб був найбільш вивчений у клінічних випробуван-

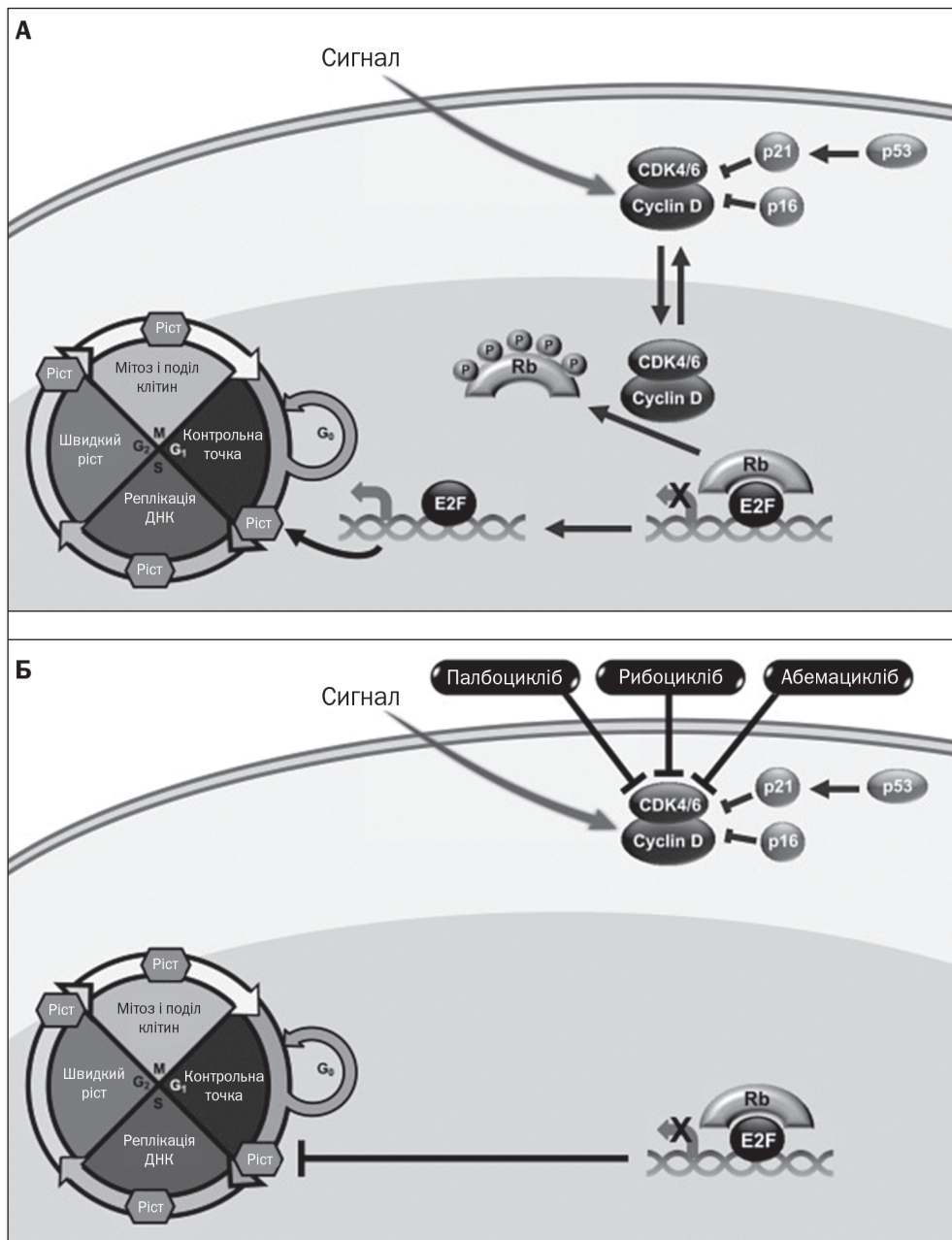


Рисунок 1: А) огляд шляху цикліну D-CDK4/6-Rb (за Hamilton et al.); Б) селективні інгібітори CDK4/6 знижують проліферацію і призводять до зупинки клітинного циклу

Примітки: CDK — циклінзалежна кінза; E2F — транскрипційний фактор E2; Rb — білок ретинобластоми.

нях у поєднанні з ендокринною терапією для лікування HR+/HER2– метастатичного РМЗ у постменопаузальних жінок.

Використання інгібіторів CDK4/6 у наступних лініях терапії HR+/HER2– метастатичного РМЗ

Кожен із трьох вищеназаних інгібіторів CDK4/6 був схвалений у пацієнтів, у яких розвинулося прогресування захворювання на попередній ендокринній терапії (табл. 2), на підставі результатів досліджень PALOMA-3, MONARCH 2 і MONALEESA-3 [25–27].

У разі прогресування захворювання при отриманні ад'ювантної ендокринної терапії або після звершення періоду часу ≤ 12 місяців з моменту його закінчення пацієнти можуть отримувати інгібітори CDK4/6 з фульвестрантом, оскільки вони будуть відповідати критеріям включення PALOMA-3 і/або MONARCH 2.

У дослідженні PALOMA-3 отримано значне поліпшення медіани ВБП у пацієнтів, які отримували палбоцикліб + фульвестрант, проти лише фульвестранту (11,2 проти 4,6 міс.; ВР 0,50; $p < 0,001$) [25]. При медіані спостереження 44,8 міс. показаний абсолютний вигреш 6,6 міс. ЗВ у комбінації з палбоциклібом [28]. Підгруповий аналіз (наявність або відсутність чутливості до попередньої ендокринної терапії, наявність або відсутність вісцерального метастатичного захворювання і менопаузальний статус) продемонстрував статистично значущий вигреш 10 міс. у групі палбоцикліб + фульвестрант (39,7 проти 29,7 міс.; ВР 0,72) [28]. Перевага ЗВ спостерігалася у постменопаузальних пацієток у групі з палбоциклібом (34,8 проти 27,1 міс.) як з вісцеральним (27,6 проти 24,7 міс.), так і з невісцеральним захворюванням (46,9 проти 35,4 міс.), хоча за відсутності вісцерального захворювання медіана ЗВ була довшою [28]. Крім того, важливо зазначити, що час від рандомізації до першого застосування хіміотерапії після прогресування захворювання був довшим у групі палбоцикліб + фульвестрант (17,6 міс.) порівняно з 8,8 міс. у групі плацебо-фульвестрант (ВР = 0,58; ДІ 0,47–0,73; $p < 0,001$).

Що стосується двох інших інгібіторів CDK4/6, то дані підтверджують активність комбінації рибоцикліб + фульвестрант і абемацикліб + фульвестрант (табл. 2).

Необхідно зазначити, що у пацієнтів, які отримували абемацикліб + фульвестрант у MONARCH 2, медіана ВБП була набагато триваліша, ніж у пацієнтів, які отримували палбоцикліб + фульвестрант в PALOMA-3. Можливі пояснення цих відмінностей в ефектах лікування стосовно як ВБП, так і ЗВ можуть бути пов'язані з відмінностями в характеристиках популяції пацієнтів, включених у дослідження. Пацієнти в MONARCH 2 отримували тільки одну попередню лінію ендокринної терапії, і 59 % отримували ад'ювантну гормонотерапію. Жоден пацієнт не отримував хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Тоді як майже половина пацієнтів, включених у PALOMA-3, отримували дві і більше лінії ендокринної терапії, і близько третини пацієнтів отримували хіміотерапію в умовах метастазування. Такі хворі, які отримували попереднє лікування, належали до популяції, більш резистентної до ендокринної терапії, й очікувано, що медіана ВБП буде зменшуватися зі збільшенням кількості ліній попередніх схем ендокринної терапії.

До появи інгібіторів CDK4/6 зазвичай у другій лінії використовувався фульвестрант, хоча клінічні дослідження, які демонструють ефективність фульвестранту в наступних лініях ендокринної терапії, проводилися до застосування інгібіторів CDK4/6 [31, 32].

Таким чином, для пацієток, які отримували тільки ендокринну терапію (тамоксифен або ІА) в першій лінії терапії, опціями лікування другої лінії є комбінація на основі інгібіторів CDK4/6 + фульвестрант.

Що після інгібіторів CDK4/6? Шляхи подолання гормонорезистентності

Прогноз пацієнтів, захворювання яких прогресує на інгібіторах CDK4/6, залишається поки невідомим. Питання про те, чи потрібно продовжувати застосування інгібіторів CDK4/6 після прогресування, є ще однією сферою невизначеності.

Таблиця 2. Короткий виклад результатів основних досліджень інгібіторів CDK4/6 + фульвестрант у подальшій терапії HR+/HER2– метастатичного РМЗ

Показник	PALOMA-3 [25]		MONARCH 2 [26]		MONALEESA-3 [27]	
	Палбоцикліб + фульвестрант	Фульвестрант	Абемацикліб + фульвестрант	Фульвестрант	Рибоцикліб + фульвестрант	Фульвестрант
N	347	174	446	223	484	242
Медіана спостереження, міс.	44,8		47,7		39,4	
Медіана ВБП, міс.	11,2 [28] ВР = 0,50 (95% ДІ 0,40–0,62)	4,6 [28]	16,4	9,3	20,6	12,8
ЧОВ*, %	24,6	10,9	48,1	21,3	40,9	28,7
Медіана ЗВ, міс.	34,9 [28] ВР = 0,81 (95% ДІ 0,64–1,03); p = 0,09	28,0 [28]	46,7 [29] ВР = 0,757 (95% ДІ 0,606–0,945); p = 0,01	37,3 [29]	NR [30] ВР = 0,72 (95% ДІ 0,57–0,92); p = 0,00455	40,0 [30]

Відповідно до міжнародних рекомендацій, зараз не варто продовжувати прийом того самого інгібітора CDK4/6 або переходити на інший інгібітор CDK4/6 після прогресування захворювання [33]. За деякими даними, екземпстан можна розглядати як монотерапію після лікування інгібіторами CDK4/6 або зарезервувати для використання в наступній лінії разом з еверолімусом [34].

Краще розуміння механізмів резистентності матиме вирішальне значення у відповіді на такі питання. Було описано декілька різних механізмів резистентності при HR+/HER2– метастатичному РМЗ, що стало основою для подальших досліджень, спрямованих на поліпшення результатів ендокринного лікування [7].

Одним із визначальних клінічних досліджень було дослідження SOLAR-1 фази III, у якому пацієнти з HR+/HER2– метастатичним РМЗ були рандомізовані для отримання або алпелісибу (Piqray) і фульвестранту, або лише фульвестранту. Пацієнти були стратифіковані за статусом мутації PIK3CA. Результати показали, що ті, хто успадкував мутації PIK3CA, отримали значну клінічну користь від цієї комбінації [35].

Буде потрібно багато терапевтичних стратегій для подолання резистентних мутацій, які розвиваються після прогресування на інгібіторі CDK4/6. Кілька досліджень також підтвердили, що певні мутації ESR1, експресовані при метастатичному РМЗ, є постійно активними і наявні у пацієнтів із резистентністю до ендокринної терапії. Нині розробляється низка пероральних селективних деградерів естрогенних рецепторів (SERD), які можуть мати переваги перед фульвестрантом та показують ранні ознаки активності у пацієнтів з мутаціями ESR1 і в пацієнтів зі стійкістю до фульвестранту, що може призвести до поліпшення клінічних результатів [36–38].

На завершення хотілося б навести дані, отримані під час метааналізу понад 50 000 пацієнтів [39], у якому було показано, що жодна схема хіміотерапії чи ендокринної терапії не була кращою за комбінацію палбоцикліб + летрозол з точки зору ВБП. Паклітаксел у комбінації з бевацизумабом виявився єдиним клінічно значущим хіміотерапевтичним режимом, який був кращим, ніж палбоцикліб + летрозол, з точки зору частки пацієнтів, які досягли ЧОВ [39].

Отже, кілька альтернативних рішень можемо мати для подолання гормонорезистентності: це додавання еверолімусу, алпелісибу або інгібіторів CDK4/6, які є доведеними препаратами вибору.

Профіль безпеки інгібіторів CDK4/6

Порівняно з хіміотерапевтичними препаратами інгібітори CDK4/6 дають менше небажаних явищ (НЯ).

Режим дозування затверджених інгібіторів CDK4/6 різний (табл. 3). Так, палбоцикліб і рибоцикліб вимагають після 3-тижневого прийому 1-тижневу перерву, тоді як абемацикліб — єдиний інгібітор CDK4/6, який вводиться в режимі безперервного дозування.

Одним із найбільш частих гематологічних НЯ (табл. 3) є виражена нейтропенія під час прийому палбоциклібу [20] і рибоциклібу [22], і меншою мірою у разі прийому абемациклібу [23]. Дані про токсичність, отримані в результаті клінічних випробувань на основі палбоциклібу, показали, що у понад третини пацієнтів, які отримували палбоцикліб, виникла потреба у зниженні дози (40 % в PALOMA-1; 36 % в PALOMA-2; 34 % в PALOMA-3) через нейтропенію. Проте, хоча нейтропенія є поширеним НЯ, випадки фебрильної нейтропенії були дуже рідкісними (0 % в PALOMA-1, 0,9 % в PALOMA-3 і 1,5 % в MONALEESA-2) [40, 41]. У дослідженні MONALEESA-2 при застосуванні рибоциклібу в поєднанні з летрозолом у 50,6 % пацієнтів була редукція дози через побічні ефекти [9].

Середня тривалість нейтропенії 3–4-го ступеня становила приблизно 7 днів, і зазвичай вона минала

Таблиця 3. Різниця НЯ між інгібіторами CDK4/6 — палбоциклібом, абемациклібом і рибоциклібом (за Barroso-Sousa et al.) [12, 13, 18, 48]

Характеристики	Палбоцикліб		Абемацикліб		Рибоцикліб	
	Усі ступені	3–4-й ступінь	Усі ступені	3–4-й ступінь	Усі ступені	3–4-й ступінь
Дозування	125 мг/доба (3 тижні прийом, 1 тиждень перерва)		200 мг 2 рази на добу (постійно)		600 мг/доба (3 тижні прийом, 1 тиждень перерва)	
ЧОВ у монотерапії, %	6		17		3	
ЦНС-пенетрація	Ні		Так		Ні	
Часті НЯ, %	Усі ступені	3–4-й ступінь	Усі ступені	3–4-й ступінь	Усі ступені	3–4-й ступінь
Нейтропенія	95	54	88	27	46	29
Тромбоцитопенія	76	19	42	2	37	10
Стомлюваність	68	0	65	13	29	3
Діарея	16	0	90	20	22	3
Нудота	23	0	65	5	46	2
Блювання	5	0	35	2	25	0
Підвищення креатиніну	Ні	Ні	98,5	0,8	Ні	Ні
Подовження інтервалу QTc	Ні	Ні	Ні	Ні	8	0

після відміни препарату. І варто зазначити, що явища нейтропенії зменшувалися з наступними циклами, що свідчило про відсутність кумулятивної токсичності [41]. Наслідки мієлосупресії, що виникають під час лікування палбоциклібом, відрізняються від тих, які пов'язані з мієлоабляцією, викликаною хіміотерапією [42], для якої характерний більш гострий початок нейтропенії і тривале пригнічення всіх ростків гемопоєзу.

У більшості випадків нейтропенія, пов'язана з терапією інгібітором CDK4/6, швидко минає і ефективно регулюється за допомогою затримки циклу, переривання або зниження дози без рутинного використання G-CSF [41, 43]. Нейтропенія настає приблизно через 15 днів після першої дози або палбоциклібу, або рибоциклібу [12, 43], тому час проведення моніторингу пацієнта має вирішальне значення, особливо протягом перших двох циклів лікування. Рекомендації Американського товариства клінічної онкології передбачають, що розгорнутий клінічний аналіз крові необхідно досліджувати до початку терапії на основі інгібіторів CDK4/6, на початку кожного нового циклу лікування і на 14-й день циклів 1 і 2, потім рекомендується повторювати перед кожним 28-денним циклом і відповідно до клінічних показань [44]. Призначення палбоциклібу і рибоциклібу повинно проводитися за абсолютної кількості нейтрофілів не менше ніж 1000/мм³ першого дня кожного циклу.

Наявна схема клінічних дозувань і стратегія модифікації дози шляхом введення коротких періодів, вільних від палбоциклібу, забезпечує відновлення нейтрофілів без впливу на ефективність [41]. Тобто зміна дози не вплинула на ВВП, і зараз проводяться проспективні рандомізовані дослідження, щоб з'ясувати, чи може альтернативний режим дозування (тобто більш короткі періоди без палбоциклібу або щоденне застосування при низькій дозі) ще більше поліпшити ВВП і профіль переносимості палбоциклібу [45]. Серед інших НЯ була відзначена анемія 3–4-го ступеня у 5,4 % пацієнтів, які приймали палбоцикліб [20].

Поширеними негематологічними НЯ при прийомі інгібіторів CDK4/6 були втома, діарея, нудота і запор, і вони були переважно слабкого ступеня (табл. 3). За подібних профілів токсичності виняток становив абемацикліб, при застосуванні якого відзначені більш високі показники гастроінтестинальної токсичності, включно з діареєю 3-го ступеня [43]. Найчастішим негематологічним НЯ, характерним для всіх інгібіторів CDK4/6, була стомлюваність [9, 20].

Таке небажане явище, як подовження інтервалу QTc (> 450 мс), відзначено при прийомі рибоциклібу, і про нього не повідомлялося при лікуванні іншими двома інгібіторами CDK4/6 [9]. Подовження інтервалу QT третього ступеня є специфічним НЯ, яке було пов'язане з лікуванням рибоциклібом у дослідженні MONALEESA-3 [30], MONALEESA-2 [22] і MONALEESA-7 [46]. Отже, лікування рибоциклібом має включати частий моніторинг ЕКГ, і варто рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які симптоми, як-от: серцебиття або непритомність, блювання або діарея (ризик подовження інтервалу QTc збільшу-

ється при гіпокаліємії або гіпонатріємії). У комбінації з рибоциклібом іншими ключовими несприятливими подіями 3–4-го ступеня, що становлять особливий інтерес, були гепатобіліарні токсичні ефекти [30], і майже у 10 % пацієнтів, які отримували рибоцикліб, було підвищення рівня ферментів печінки [9].

Тромбоемболічні ускладнення, включно з тромбоемболією легеневої артерії, тромбозом глибоких вен, тромбозом підключичної вени і тромбозом порожнистої вени, були зареєстровані у незначній кількості пацієнтів, які отримували інгібітори CDK4/6 [43]. У дослідженні PALOMA-1 приблизно у 4 % пацієнтів, які отримували палбоцикліб + летрозол, спостерігався тромбоемболічний синдром, а у PALOMA-3 — у менше ніж 2 % пацієнтів, які отримували палбоцикліб + фульвестрант, порівняно з відсутністю випадків у пацієнтів, які отримували тільки летрозол або фульвестрант [20, 25]. У MONALEESA-2 в групі рибоциклібу 0,6 % пацієнтів перенесли тромбоемболію легеневої артерії порівняно з відсутністю в групі плацебо [9]. Крім того, у випробуваннях MONARCH-2 і -3 майже 5 % пацієнтів, які отримували абемацикліб + фульвестрант, перенесли тромбоемболічні ускладнення порівняно з 0,9 % у групі плацебо [10].

Нещодавно FDA додало попередження до інформації про призначення всіх трьох інгібіторів CDK4/6 щодо ризику тяжкого запалення легень. FDA заявило, що цей ризик не має значного впливу на загальну терапевтичну користь цих препаратів, але клініцисти повинні консультувати пацієнтів щодо можливих ускладнень в легенях і необхідності повідомляти про будь-які нові або погіршення існуючих симптомів з боку легень [47].

Отже, підбиваючи підсумок щодо НЯ при застосуванні інгібіторів CDK4/6, можна зазначити, що всі вони мають сприятливий профіль безпеки і схожість між собою, хоча і демонструють різну толерантність. Гематологічні НЯ, виявлені при застосуванні інгібіторів CDK4/6, вважалися керованими й оборотними і звичайно не асоціювалися з ускладненнями, а поширена нейтропенія не була пов'язана з розвитком інфекцій. Відмінності в профілі переносимості інгібіторів CDK4/6 виявлялися у меншому розвитку нейтропенії і більшій частоті діареї при застосуванні абемациклібу, меншій гепатотоксичності — палбоциклібу і можливості пролонгації інтервалу QT при використанні рибоциклібу.

Висновки

Поява інгібіторів CDK4/6 змінила алгоритм лікування HR+/HER2– метастатичного РМЗ. Усі три препарати включені до міжнародних рекомендацій NCCN [49]. Підгруповий аналіз показав клінічну користь додавання інгібіторів CDK4/6 і в першій, і другій лінії ендокринної терапії [50]. Комбінація інгібітора CDK4/6 та ІА ефективна навіть для жінок з вісцеральним захворюванням [51]. Від 45 до 60 % пацієнтів, включених в усі дослідження першої лінії, мали вісцеральне захворювання. Комбінація інгібітора CDK4/6 та ІА може розглядатися і тоді, коли потрібна швидка відповідь пухлини, з урахуванням стійкої ЧОВ (від 50 до 60 % в першій лінії). Це знайшло відображення в міжнародних протоколах,

у яких рекомендують використання інгібіторів CDK4/6 при HR+ метастатичному РМЗ за наявності вісцеральних уражень, але не вісцерального кризу [33, 44].

Крім того, застосування інгібіторів CDK4/6 у комбінації з ендокринною терапією затримувало початок наступної хіміотерапії. Інгібітори CDK4/6 добре переносяться більшістю пацієнтів, і подовження ВБП може відтермінувати появу більш серйозних симптомів захворювання і відкласти час до наступної лінії терапії. Що довше може бути відкладено початок хіміотерапії, то довше пацієнти можуть уникати підвищеної токсичності, пов'язаної з цитотоксичними препаратами [21].

Поки залишаються невирішеними питання оптимального лікування після прогресування на інгібіторах CDK4/6 і маркерів, які пророкують їх терапевтичну користь, крім HR-позитивного статусу. Але спостережувана ефективність інгібіторів CDK4/6 у першій і наступних лініях ендокринної терапії дала змогу змінити поточні стратегії лікування.

Оптимізація лікування HR+/HER2– метастатичного РМЗ полягає в додаванні інгібіторів CDK4/6 до ендокринної терапії, що демонструє перевагу у виживаності без прогресування порівняно з ендокринною монотерапією. Й інший позитивний аспект такого підходу — це збільшення тривалості ендокринної терапії зі зменшенням резистентності до неї.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J. Clin.* 2017. 67(1). 7-30.
2. Федоренко З.П. та ін. *Бюлетень Національного онкологічного реєстру України «Рак в Україні, 2017–2018»*. Київ, 2019.
3. Nadjji M. et al. *Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers*. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. 123(1). 21-7.
4. Li C.I., Daling J.R., Malone K.E. *Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998*. *J. Clin. Oncol.* 2003. 21(1). 28-34.
5. Hess K.R. et al. *Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse*. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. 78(1). 105-18.
6. Dickson M.A. *Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy*. *Clin. Cancer Res.* 2014. 20(13). 3379-83.
7. DeMichele A., Chodosh L.A. *“Braking” the Cycle of Resistance in Endocrine Therapy for Breast Cancer*. *Clin. Cancer Res.* 2015. 21(22). 4999-5001.
8. Finn R.S. et al. *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*. *Lancet Oncol.* 2015. 16(1). 25-35.
9. Hortobagyi G.N. et al. *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2016. 375(18). 1738-1748.
10. Goetz M.P. et al. *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35(32). 3638-3646.
11. Baker S.J., Reddy E.P. *CDK4: A Key Player in the Cell Cycle, Development, and Cancer*. *Genes Cancer.* 2012. 3(11–12). 658-69.
12. Infante J.R. et al. *A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas*. *Clin. Cancer Res.* 2016. 22(23). 5696-5705.
13. Hamilton E., Infante J.R. *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. *Cancer Treat. Rev.* 2016. 45. 129-38.
14. Murphy C.G., Dickler M.N. *The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer*. *Oncologist.* 2015. 20(5). 483-90.
15. Shapiro G.I. *Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment*. *J. Clin. Oncol.* 2006. 24(11). 1770-83.
16. Kwapisz D. *Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib*. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. 166(1). 41-54.
17. Ingham M., Schwartz G.K. *Cell-Cycle Therapeutics Come of Age*. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35(25). 2949-2959.
18. DeMichele A. et al. *CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment*. *Clin. Cancer Res.* 2015. 21(5). 995-1001.
19. Finn R.S. et al. *PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro*. *Breast Cancer Res.* 2009. 11(5). R77.
20. Finn R.S. et al. *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2016. 375(20). 1925-1936.
21. Rugo H.S. et al. *Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up*. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019. 174(3). 719-729.
22. Hortobagyi G.N. et al. *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. *Ann. Oncol.* 2018. 29(7). 1541-1547.
23. Johnston S. et al. *MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*. *NPJ Breast Cancer.* 2019. 5. 5.
24. Rossi V. et al. *Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials*. *Cancers (Basel).* 2019. 11(11).
25. Cristofanilli M. et al. *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol.* 2016. 17(4). 425-439.
26. Sledge G.W. et al. *MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy*. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35(25). 2875-2884.
27. Slamon D.J. et al. *Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3*. *J. Clin. Oncol.* 2018. 36(24). 2465-2472.
28. Turner N.C. et al. *Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379(20). 1926-1936.
29. Sledge G.W. et al. *The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy — MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol.* 2019.
30. Slamon D.J. et al. *Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(6). 514-524.
31. Di Leo A. et al. *Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer*. *J. Clin. Oncol.* 2010. 28(30). 4594-600.
32. Chia S. et al. *Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT*. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26(10). 1664-70.

33. Cardoso F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* 2018. 29(8). 1634-1657.
34. Baselga J. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366(6). 520-9.
35. André F. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380(20). 1929-1940.
36. Hamilton E.P. et al. A First-in-Human Study of the New Oral Selective Estrogen Receptor Degradar AZD9496 for ER+/HER2(-) Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2018. 24(15). 3510-3518.
37. Curigliano G. et al. Phase 1/1b study of novel oral selective estrogen receptor degrader (SERD) LSZ102 in combination with alpelisib (BYL719) in estrogen receptor-positive (ER plus), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with progression on endocrine therapy (ET). *Cancer Research.* 2019. 79(4). 3.
38. Dees E.C. et al. Dose-escalation study of GIT48, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), in postmenopausal women with ER+/HER2-locally advanced or metastatic breast cancer (ABC). *Annals of Oncology.* 2019. 30. 121.
39. Giuliano M. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019. 20(10). 1360-1369.
40. Verma S. et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist.* 2016. 21(10). 1165-1175.
41. Spring L.M. et al. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist.* 2017. 22(9). 1039-1048.
42. Hu W. et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin. Cancer Res.* 2016. 22(8). 2000-8.
43. Sammons S.L., Topping D.L., Blackwell K.L. HR+, HER2-Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2017. 17(7). 637-649.
44. Rugo H.S. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2016. 34(25). 3069-103.
45. ClinicalTrials.gov., Study comparing two different schedules of Palbociclib plus second line endocrine therapy in women with estrogen receptor positive, HER2 negative advanced/metastatic breast cancer. 2016, Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630693>. Accessed April 25, 2016.
46. Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381(4). 307-316.
47. Administration, U.F.a.D., FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer. 2019.
48. Barroso-Sousa R., Shapiro G.I., Tolaney S.M. Clinical Development of the CDK4/6 Inhibitors Ribociclib and Abemaciclib in Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2016. 11(3). 167-73.
49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer* version 2, 2020.
50. Gao J.J. et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020. 21(2). 250-260.
51. Turner N.C. et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann. Oncol.* 2018. 29(3). 669-680.

Отримано/Received 05.03.2021

Рецензовано/Revised 20.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

D.Ye. Ryspayeva
Hospital of Israeli Oncology "LISOD", Kyiv, Ukraine

Optimal integration of CDK4/6 inhibitors for treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer

Abstract. The paper analyzes the effectiveness of a new class of medications — CDK4/6 cyclin-dependent kinases inhibitors and discover the mechanism of its action. The article describes the general results of studies on palbociclib, ribociclib and abemaciclib* for the first- and subsequent-line of the therapy of HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. The profile of adverse events of approved CDK4/6 inhibitors are considered. The com-

bination of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy was shown to have benefits in survival, potentiality to reduce hormone resistance and great perspectives to improve clinical results of hormone receptor-positive metastatic breast cancer.

Keywords: metastatic breast cancer; CDK4/6 inhibitors; palbociclib; ribociclib; abemaciclib; endocrine therapy; hormone resistance

* Abemaciclib is not registered in Ukraine.

УДК 665.213+616-006-02

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229868>Павлушенко М.В.¹, Любота Р.В.¹, Зотов О.С.¹, Анікусько М.Ф.², Верещачко Р.І.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

Вплив вітаміну D на розвиток і перебіг раку молочної залози (огляд літератури)

Резюме. Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жіночого населення в усьому світі. Щорічно захворюваність на РМЗ збільшується, що вимагає пошуку нових тригерних факторів, які можуть робити вагомий внесок у розвиток і перебіг даного захворювання. Одним з таких факторів є вітамін D, щодо якого більшість населення планети перебуває в стійкому дефіциті. У даній статті подано огляд актуальних клінічних досліджень останніх 15 років, присвячених зв'язку між концентрацією сироваткового вітаміну D і ризиком розвитку раку молочної залози, прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування, а також впливом стану рецепторів вітаміну D на перебіг РМЗ. Було встановлено неоднорідність результатів досліджень, що з'ясували зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ, прогностичними факторами й виживаністю. У дослідженнях, що демонстрували зв'язок зниженого статусу рецепторів вітаміну D і гіршого прогнозу захворювання, неоднорідності не спостерігалось. Аналогічна ситуація була встановлена при дослідженні впливу вітаміну D на кращі результати лікування. Незважаючи на суперечливі результати досліджень, більшість з них все ж показує зв'язок недостатнього рівня вітаміну D з ризиком розвитку РМЗ, його прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування. Тому обраний вектор наукових пошуків є раціональним як щодо ліквідації пандемії дефіциту вітаміну D серед населення планети, так і щодо запобігання поширенню РМЗ.

Ключові слова: рак молочної залози; вітамін D; фактори ризику; рецептори вітаміну D; огляд

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жіночого населення в усьому світі. За даними Національного канцер-реєстру України, показник захворюваності у 2018 році становив 45,3, а смертності — 14,8 на 100 000 жіночого населення (без урахування даних Донецької, Луганської областей, АР Крим і м. Севастополь) [1]. Щорічно захворюваність на РМЗ збільшується, що вимагає пошуку нових тригерних факторів, які можуть робити вагомий внесок у розвиток і перебіг даного захворювання.

Одним з таких факторів є вітамін D, щодо якого більшість населення планети, включно з жінками в постменопаузі, перебуває в стійкому дефіциті. Дана епідеміологічна ситуація дає підстави для вивчення ролі вітаміну D у сценарії розвитку злоякісних пухлин різних локалізацій, а саме раку молочної залози, колоRECTALного раку, раку передміхурової залози, мелано-

ми й раку шкіри, раку легені, сарком м'яких тканин і кісток, раку підшлункової залози тощо.

Вітамін D — жиророзчинний вітамін, що має стероїдне походження й відіграє основну роль у підтриманні гомеостазу кальцію в організмі (класичний ефект). Вітамін D надходить до організму у вигляді двох форм — холекальциферол (D₃) і ергокальциферол (D₂) — з продуктами харчування рослинного і тваринного походження, однак переважна більшість вітаміну D, а саме холекальциферолу (D₃), синтезується ендемогенно з 7-дегідрохолестерину в шкірі під час дії ультрафіолетового випромінювання сонця. Далі в організмі відбувається гідроксилювання вітаміну D, що проходить у два послідовні етапи: перший — у печінці, де утворюється 25-гідроксивітамін (25(OH)D) — основний циркулюючий метаболіт, а другий — в нирках, де під дією ферменту 1- α -гідроксилази (CYP27B1) утворюється 1,25(OH)₂D, відомий як кальцитриол, що є активною формою віта-

міну D і здійснює всі ефекти через внутрішньоклітинні рецептори вітаміну D (VDR), які разом з естрогеновими, прогестероновими й андрогеновими рецепторами входять до складу ядерного сімейства регуляторів транскрипції стероїдних гормонів. На сьогодні, крім класичного ефекту, виділяють й інші (некласичні) ефекти вітаміну D. До найбільш відомих некласичних ефектів кальцитріолу належать протизапальна, антипроліферативна й проапоптозна дія вітаміну. Протизапальна дія кальцитріолу обумовлена блокуванням ферменту циклооксигенази-2, що призводить до пригнічення синтезу простагландинів. Встановлено, що VDR відповідають за експресію близько 200 генів, які впливають на диференціацію клітин, їх проліферацію та апоптоз [2–5]. Важливу роль в активації VDR відіграють ферменти — CYP27B1 (забезпечує гідроксилювання в нирках) і CYP24A1 (відповідає за руйнування як 25(OH)D, так і 1,25(OH)), які метаболізують кальцитріол. В експериментальних дослідженнях виявлено, що під час розвитку пухлинного процесу баланс між цими ферментами порушується, що призводить до нівелювання протипухлинних ефектів, які опосередковані активацією VDR [6, 7]. Численні дослідження показали, що 1,25(OH) і його аналоги сповільнюють ріст пухлинних клітин, в основному в G0/G1 фазі клітинного циклу шляхом індукування апоптозу. Крім цього, 1,25(OH) пригнічує ангіогенез, клітинну адгезію і міграцію, а отже, зменшує експансію пухлинних клітин [8, 9].

Класичним місцем синтезу вітаміну D є нирки, проте кишечник, молочна залоза, простата також можуть експресувати 1- α -гідроксилазу (CYP27B1) і синтезувати 1,25(OH) у так званій автокринний спосіб [10]. Особливістю цього процесу є те, що гідроксилювання 25(OH)D поза нирками не регулюється паратгормоном і фактором росту фібробластів [3, 8].

З урахуванням вищенаведених фізіологічних ефектів вітаміну D цілком очевидно, що наявність експресії VDR є передумовою протипухлинного ефекту 1,25(OH) [5, 6], а підтримання нормального рівня 25(OH)D у сироватці крові є необхідним для здійснення не лише класичних функцій вітаміну D (метаболізм мінералів в кістках), але й регуляції клітинної проліферації і диференціації. Це, у свою чергу, дозволяє припустити, що при РМЗ рівень вітаміну D, а саме його активного метаболіту 25(OH)D, є досить показовим, оскільки відображає сумарний вміст ендogenousого й екзогенного вітаміну D [3–6]. Важливо розуміти, що на концентрацію сироваткового вітаміну D впливає безліч факторів, таких як вік, індекс маси тіла (ІМТ), менструальний статус, тютюнопаління, етнічна й расова приналежність, рівень інсоляції, фізична активність, вагітність, лактація, колір шкіри, сімейний анамнез РМЗ, додаткове вживання вітаміну D у вигляді дієтичних добавок, час забору крові. Тому при визначенні впливу сироваткового рівня вітаміну D на канцерогенез РМЗ потрібно враховувати ці фактори [3, 11, 12]. Оскільки на даний час ведуться суперечки з приводу рівнів вітаміну D, які вважаються достатніми, недостатніми й дефіцитними, у даному огляді будуть розглянуті лише ті дослідження, у яких рівень < 20,0 нг/мл визначається як дефіцитний,

20,0–29,9 нг/мл — як недостатній, $\geq 30,0$ нг/мл — як достатній відповідно.

З огляду на ріст захворюваності на РМЗ і поширеність дефіциту вітаміну D даний літературний огляд буде присвячений питанням зв'язку між концентрацією сироваткового вітаміну D і ризиком розвитку й прогнозом перебігу РМЗ.

Зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ

Роль вітаміну D як фактора ризику розвитку раку молочної залози до сьогодні остаточно не з'ясована. Через складність епідеміологічних і популяційних досліджень у літературі немає однозначної думки щодо зв'язку між рівнем 25-гідроксивітаміну й ризиком розвитку раку молочної залози. У табл. 1 наведено результати епідеміологічних досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на ризик виникнення РМЗ [11–17].

У багатоетнічному когортному дослідженні «випадок — контроль» Y. Kim і співавт. (2014) вивчали взаємозв'язок між сироватковим рівнем вітаміну D і ризиком розвитку РМЗ. У дослідження включено 36 458 жінок п'яти расових/етнічних груп (білі, афроамериканці, корінні гавайці, японці й латиноамериканці), з яких 707 — жінки в постменопаузі, які на момент включення в дослідження проживали на Гавах і в Лос-Анджелесі. Використовуючи умовні моделі логістичної регресії, виявили обернено-пропорційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком раку молочної залози в постменопаузі лише серед білошкірих жінок, а в інших расових/етнічних групах такої залежності не виявлено. Особливе це дослідження тим, що воно показує роль дефіциту вітаміну D як фактора ризику розвитку РМЗ не лише в жінок з білою шкірою, як переважна більшість досліджень, але й у жінок інших расових/етнічних груп. Середній час між забором крові й виникненням раку молочної залози становив близько 3 років. Результати даного дослідження дають можливість припустити, що білі жінки мають більш виражений поліморфізм ядерних VDR або що світла шкіра в комбінації з частим перебуванням на сонці підвищує рівень синтезу вітаміну D₃, що, у свою чергу, зменшує ризик розвитку РМЗ [14].

P. Chen і співавт. (2013) у дослідженні «випадок — контроль» оцінювали зв'язок сироваткового рівня 25(OH)D з ризиком виникнення РМЗ у 593 пацієнток з карциномою молочної залози та 580 здорових жінок із Шанхаю (Китай). У дослідженні виявлено, що 80% здорових жінок мали дефіцит вітаміну D (менше від 20 нг/мл), а 15,2 % — легкий дефіцит (20–30 нг/мл), і лише 4,8 % жінок мали достатній рівень вітаміну D (> 30 нг/мл), тоді як серед хворих на РМЗ дефіцит вітаміну D зафіксовано у 96,1 %, легкий дефіцит і достатній рівень 25(OH)D — у 3,2 і 0,7 % відповідно. Після проведення аналізу отриманих даних встановлено, що порівняно з пацієнтами з найнижчим рівнем сироваткового 25(OH)D жінки з найвищим рівнем вітаміну D демонстрували значне зниження ризику раку молочної залози (Q4 проти Q1: співвідношення шансів (СШ) = 0,10; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,06–0,15) і збільшення рівня

Таблиця 1. Результати досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на ризик виникнення РМЗ

Назва дослідження	Регіон проведення	Загальна кількість жінок	Кількість випадків РМЗ	Середній вік	Менструальний статус	Середня концентрація сироваткового вітаміну D	Час забору крові щодо встановлення діагнозу РМЗ	Коригування за по-заклінічними факторами	Вплив на ризик розвитку РМЗ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kim et al., 2014 (когортне дослідження)	Мультіетнічне дослідження (білі, афроамериканці, гавайці, японці, латиноамериканці)	36 458	729	67,8	Постменопауза	34,9 нг/мл (білошкірі) 25,7 нг/мл (темношкірі)	Перед встановленням діагнозу	Вік ІМТ Сімейний анамнез РМЗ Наявність доношених вагітностей Сезон забору крові Фізична активність Прийом полівітамінних добавок	+ (лише серед білошкірих жінок в постменопаузі)
Chen et al., 2013 («випадок — контроль» і метааналіз)	Китай	1173	593	55,3	Пременопауза Менопауза Постменопауза	11,31 нг/мл	На момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Прийом оральних контрацептивів Сезон забору крові Сімейний анамнез РМЗ Початок менархе	+
Alipour et al., 2014 («випадок — контроль»)	Іран	672	136	44,2	Пре- та менопауза	7,0 нг/мл	Після встановлення діагнозу	Вік ІМТ Наявність доношених вагітностей Початок менархе Прийом полівітамінних добавок Лактація Сімейний анамнез РМЗ	Не був статистично доведений
Shamsi et al., 2020 («випадок — контроль»)	Пакистан	1195	411	-	Пре- та менопауза	15,3 нг/мл (хворі на РМЗ) і 16,7 нг/мл (контрольна група)	На момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Соціально-економічний статус Освіта Інсоляція Сімейний анамнез РМЗ Прийом полівітамінних добавок	+
Estébanez et al., 2018 (метааналіз)	Європа Канада США	1 159 960	Немає даних	Немає даних (18–79 років)	Пременопауза Постменопауза	Немає даних	До постановки діагнозу	Вік ІМТ Менструальний статус	Серед жінок у пременопаузі

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eliassen et al., 2011 («випадок — контроль»)	Мексика Бразилія Саудівська Аравія Іран Індія Китай Корея Австралія	29 611	613	45	Пременопауза Менопауза	25,4 нг/мл	До та після постановки діагнозу	Вік ІМТ Початок менархе Використання оральних контрацептивів Сімейний анамнез РМЗ Сезон забору крові Вагітність Фізична активність	Не був статистично доведений
Kuhn et al., 2013 (проспективне когортне дослідження)	Європа	519 978	1391	50,7	Пременопауза Менопауза	21,2	До та на момент постановки діагнозу	Вік ІМТ Початок менархе Сезон забору крові Вагітність Лактація Куріння/алкоголь Рівень освіти	Не був статистично доведений

25(OH)D у плазмі крові на 1 нг/мл призводило до зниження ризику виникнення РМЗ на 16 % (СШ = 0,84; 95% ДІ: 0,81–0,87; $P < 0,001$). Тобто жінки з нормальним або високим рівнем сироваткового вітаміну D мають нижчий ризик розвитку раку молочної залози порівняно з жінками, які мають виражений дефіцит. Усі показники оцінювались з поправкою на вік, ІМТ, прийом оральних контрацептивів, сезон року, менструальний статус, час настання менархе, сімейний анамнез раку молочної залози [12].

U. Shamsi та співавт. (2020) оцінювали зв'язок концентрації 25(OH)D у сироватці крові, вживання вітаміну D та інсоляції на ризик виникнення РМЗ у пацієток, які звертались до двох лікарень у Карачі (Пакистан). Усього було обстежено 1195 жінок: 411 хворих на РМЗ і 784 жінки без жодних злоякісних пухлин, які становили контрольну групу. Дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 67,7 % хворих на РМЗ і 56,7 % жінок контрольної групи. У дослідженні виявлено, що жінки з дефіцитом сироваткового 25(OH)D (< 20 нг/мл) мали вищий ризик РМЗ (СШ = 1,65; 95% ДІ: 1,10–2,50) порівняно з пацієнтами з достатньою кількістю вітаміну D у сироватці крові (> 30 нг/мл). У жінок, які в анамнезі приймали вітамін D за рік до включення в дослідження, зафіксовано протективний ефект щодо РМЗ (СШ = 0,32; 95% ДІ: 0,24–0,43) [18].

N. Estébanez і співавт. (2018) провели метааналіз 68 досліджень, опублікованих між 1998 і 2018 роками, які вивчали взаємозв'язок між вітаміном D і раком молочної залози. Дане дослідження виявило протективний вплив 25(OH)D у когортних дослідженнях (відносний ризик 0,85; 95% ДІ: 0,74–0,98) і дослідженнях «випадок — контроль» (СШ = 0,65; 95% ДІ: 0,56–0,76). Вітамін-D-асоційоване зниження ризику розвитку РМЗ залежно від менструального статусу зафіксовано лише в дослідженнях «випадок — контроль» у жінок в пременопаузі (СШ = 0,67; 95% ДІ: 0,49–0,92). Також не було знайдено доказів впливу споживання вітаміну D на ризик розвитку РМЗ [19].

Дослідження Alipour et al. (2014), яке включало 672 жінки, серед яких було 136 хворих на РМЗ (гістологічно 4 — карцинома *in situ*, 132 — інвазивна протокова). Результати рівня сироваткового вітаміну D хворих на РМЗ порівнювались із результатами жінок з доброякісними захворюваннями молочної залози й контрольною групою, яка включала здорових жінок. Дефіцит вітаміну D оцінювався з поправкою на вік, менструальний статус, час перших пологів, анамнез грудного вигодовування й сімейний анамнез раку молочної залози. У результаті різниця вмісту між доброякісними випадками й контрольною групою, а також між доброякісними та випадками раку не була статистично значущою [10].

Простежено невідповідність між результатами досліджень, що може бути свідченням неправильно підібраної групи, неврахування супутніх позаклінічних факторів, що впливають на концентрацію сироваткового вітаміну D (вік, менструальна функція, наявність/відсутність вагітностей, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, вітамінних добавок, оральних контрацептивів), методики вимірювання 25(OH)D, сезону, території проживання, рівня інсоляції, етнічної і расової приналежності, дизайну дослідження [18, 20]. Для об'єктивної оцінки впливу вітаміну D на розвиток РМЗ необхідно враховувати шляхи метаболізму основних форм вітаміну D в організмі. Так, холекальциферол (D₃) синтезується переважно в результаті УФ-опромінення шкіри й частково надходить з продуктами харчування. У свою чергу ергокальциферол (D₂) надходить в організм лише з продуктами харчування або у вигляді добавок [14]. Тому при оцінці рівня вітаміну D як фактора ризику раку молочної залози необхідно при виборі груп пацієнтів звертати увагу на колір шкіри, рівень інсоляції, чутливість шкіри до неї, характер харчування, вживання дієтичних добавок, оскільки саме ці фактори визначають метаболізм основних двох форм вітаміну D і можуть істотно вплинути на гетерогенність досліджень.

Зв'язок між концентрацією сироваткового вітаміну D і характеристиками пухлини

Оскільки остаточної думки щодо ролі вітаміну D як фактора ризику розвитку раку молочної залози у літературі так і не було сформовано, дослідники акцентували увагу на оцінці вітаміну D як фактора прогнозу в жінок, які страждають від РМЗ. Так, за останні 20 років література містить чималу кількість праць, що оцінюють кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і факторами прогнозу перебігу РМЗ, такими як розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів, стадія, молекулярний тип пухлини тощо. Однак серед наукових публікацій спостерігається дисоціація, оскільки наявні дослідження, що підтверджують цей зв'язок, а є і такі, що спростовують.

У перехресному дослідженні G. Janbabai та співавт. (2016) за участю 200 пацієток з раком молочної залози дефіцит 25(OH)D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 122 (61 %) хворих. Було показано, що низький рівень сироваткового вітаміну D корелює з несприятливими клініко-патологічними прогностичними факторами, такими як

пізня стадія (IIIВ, IIIС і IV), великий розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів (4–9 лімфатичних вузлів або понад 9), незалежно від менструального статусу на момент постановки діагнозу. У даному дослідженні також було оцінено зв'язок між факторами прогнозу перебігу РМЗ і менструальним статусом. Отже, було виявлено, що взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і стадією захворювання й ураженням лімфатичних вузлів існує лише в пацієток у постменопаузі. Щодо рецепторів стероїдних гормонів і статусу HER2/neu, найнижчий рівень вітаміну D спостерігається при ER- і HER2/neu-негативних пухлинах, у жінок у пременопаузі — 19,7 і 19,85 % відповідно [21].

У когортному дослідженні S. Hatse і співавт. (2012), яке включало 1800 пацієнтів з первинним інвазивним неметастатичним РМЗ, дефіцит 25(OH)D (< 20 нг/мл) зафіксовано в 583 (32,4 %) хворих, аналогічно до попереднього дослідження було виявлено негативну кореляцію рівня сироваткового вітаміну D з розміром пухлини. Інші характеристики пухлини (ураження лімфатичних вузлів, статус гормональних рецепторів і HER2/neu) не корелювали із сироватковим рівнем вітаміну D. Важливою особливістю цього дослідження є те, що до нього були включені жінки з мульти- й уніфокальними пухлинами молочної залози, у яких також оцінювався статус вітаміну D. З метою визначення кореляції між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й розміром пухлини було перевірено ефект взаємодії між кількістю пухлинних вогнищ і їх розміром. Цей ефект виявився несуттєвим, оскільки рівень сироваткового вітаміну D був однаковим для пацієнтів з уніфокальними й мультифокальними пухлинами. Крім того, встановлено, що у хворих сироватковий рівень 25(OH)D > 30 нг/мл асоціюється з кращими показниками загальної виживаності незалежно від менструального статусу, а в пацієток у постменопаузі високий рівень вітаміну D (> 30 нг/мл) покращує показники специфічної виживаності й тривалість інтервалу без ознак захворювання [22].

У дослідженні «випадок — контроль» S. Yao та співавт. (2011) взяли участь 579 хворих на РМЗ і 574 здорові жінки, які відповідали дослідній групі за віком і часом забору крові для дослідження. Усіх хворих розподілено за менструальним статусом при визначенні рівня сироваткового вітаміну D. У дослідженні не було встановлено залежності між гістологічним типом пухлини й рівнем 25(OH)D у жінок як пременопаузального, так і постменопаузального періодів. Однак при визначенні залежності між вітаміном D і молекулярним підтипом пухлини в жінок незалежно від менструального статусу визначався найнижчий рівень сироваткового 25(OH)D при тричі негативному РМЗ, причому в пацієток, які перебувають у пременопаузі, цей рівень виявився найнижчим (17,5 нг/мл), на відміну від хворих на люмінальний А РМЗ (24,5 нг/мл). Негативна кореляція простежувалась між рівнем 25(OH)D і розміром пухлини, а саме: найнижчий рівень серед жінок у пременопаузі визначався при IIIВ, IIIС і IV стадіях, у пацієнтів, що перебувають у постменопаузі, — при IIIА стадії. Також було простежено тенденцію, що в жінок в пременопаузі з інвазивним раком молочної залози та

ER-негативним був більш низький рівень сироваткового вітаміну D порівняно з хворими з ER-позитивним раком. Серед хворих на неінвазивний РМЗ найвищий рівень сироваткового вітаміну D мають пацієнти в пременопаузі (28,9 нг/мл) [23].

У 2017 р. S. Yao і співавт. опублікували результати дослідження, присвяченого асоціації вітаміну D з клінічними, морфологічними й молекулярними характеристиками пухлини. Це був когортний аналіз, який включав 1666 жінок з люмінальними й нелюмінальними підтипами пухлин РМЗ, розподілених залежно від менструального статусу. У результаті визначення рівня сироваткового вітаміну D було встановлено зв'язок між стадією і ступенем диференціювання пухлини та сироватковим рівнем 25(ОН)D. Залежність між сироватковим вітаміном D і молекулярними варіантами пухлини була аналогічною з попереднім дослідженням — найнижчий рівень спостерігався при тричі негативному раку в жінок у пременопаузі (18,7 нг/мл) [20, 23].

Дослідження В. de Sousa Almeida-Filho і співавт. (2017) серед 192 бразильських жінок у постменопаузі, хворих на РМЗ, показали негативну кореляцію вітаміну D з гістологічним типом, ступенем диференціювання пухлини, стадією, статусом регіонарних лімфатичних вузлів, гормональним статусом пухлини (ER, PR), експресією HER2/neu та індексом проліферації пухлини (Ki-67). Серед молекулярних підтипів найвищий рівень сироваткового вітаміну D спостерігався при люмінальному А та В типах, найнижчий — при тричі негативному. Також досліджувався показник Ki-67, високі значення якого корелювали з низьким рівнем 25(ОН)D [24].

У дослідженні S. Imtiaz і співавт. (2012), яке включало 100 жінок, було встановлено, що в жодній пацієнтки з РМЗ не було оптимального рівня сироваткового вітаміну D. Найнижчий рівень 25(ОН)D спостерігався в пацієнток з III і IV стадією захворювання. Суттєвої залежності між молекулярним підтипом РМЗ і концентрацією вітаміну D не було виявлено, оскільки всі пацієнти мали дефіцит, тому статистично важливу різницю простежити було неможливо. Також в дослідженні було виявлено, що в пацієнтів у постменопаузі дефіцит вітаміну D більш виражений порівняно з пацієнтами в пременопаузі, що може бути пов'язано з остеопенією або остеопорозом і в подальшому може бути фактором ризику виникнення та/або перебігу РМЗ [25].

У дослідженні L. Perrone та співавт. (2012) було встановлено, що найнижчий рівень вітаміну D мають жінки з тричі негативним раком молочної залози, при цьому більшість хворих на РМЗ мали дефіцит вітаміну D [26]. Дослідження С. Rainville і співавт. (2009) також показує зв'язок дефіциту вітаміну D з тричі негативним раком молочної залози. У це дослідження було включено 91 пацієнтку з РМЗ, серед яких було 15 пацієнток із тричі негативним молекулярним підтипом. У результаті було встановлено, що 54 (59 %) пацієнтки з 91 мали знижений рівень сироваткового вітаміну D, а саме < 32 нг/мл, а 13 (87 %) з 15 випадків тричі негативного РМЗ мали найнижчі показники серед усієї групи (< 23 нг/мл) [27].

Результати вищенаведених досліджень систематизовані в табл. 2.

Вплив статусу рецепторів вітаміну D на розвиток і перебіг раку молочної залози

Після отримання даних про вплив вітаміну D на розвиток і прогноз перебігу злоякісних пухлин цілком логічним кроком була оцінка статусу VDR, оскільки саме їх експресія впливає на виконання всіх властивих вітаміну D функцій.

У дослідженні The Malmö Diet and Cancer Study L. Huss і співавт. (2019) показали статистично значущий взаємозв'язок між відсутністю експресії VDR клітинами пухлини й наявністю несприятливих прогностичних факторів. Так, було обстежено 17 035 жінок, у яких протягом 1996–2007 років був встановлений діагноз РМЗ, виняток становили жінки з карциномою *in situ*, наявність віддалених метастазів, двостороннім ураженням молочних залоз. У результаті під час фарбування клітин пухлин і прилеглих тканин було виявлено, що VDR експресуються в ядрі, на поверхні ядерної мембрани, в цитоплазмі й на поверхні клітинної мембрани переважно клітин пухлини, а в прилеглих тканинах експресія практично відсутня. Через складність інтерпретації великого масиву даних у подальшому оцінювалась лише експресія VDR у цитоплазмі та ядрі пухлинних клітин, які позначались як позитивні й негативні. У результаті було виявлено, що найбільша кількість негативних VDR у ядрах спостерігається при тричі негативних пухлинах, а найменша — при люмінальних А та В типах. Аналогічна ситуація була при розподілі експресії VDR у цитоплазмі, що також встановило статистично значиму асоціацію з експресією HER2/neu, оскільки жодна пухлина в групі з низькою цитоплазматичною експресією не була HER2/neu позитивною [28].

У своєму дослідженні J. Al-Azhri та співавт. (2017) показали таку ж залежність між рівнем експресії VDR і молекулярним типом РМЗ. Їх дослідження включало 1188 хворих на РМЗ, серед яких було визначено, що найнижчий рівень ядерних VDR мають тричі негативні карциноми. Окрім цього, дослідження встановило статистично значущу залежність між високим показником Ki-67 і низьким рівнем експресії VDR саме в жінок, старших від 50 років [29].

На особливу увагу заслуговує дослідження N. Lopes і співавт. (2010), що порівнювало рівні експресії VDR у пацієнток з інвазивним раком молочної залози, карциномою *in situ*, доброякісними новоутвореннями. Було встановлено, що найвищий рівень експресії VDR мали жінки з доброякісними новоутвореннями, а в пухлинних клітинах поряд з низькою експресією VDR спостерігається високий рівень ферменту, що метаболізує вітамін D, а саме CYP24A1 [30].

У дослідженні A. Zati Zehni та співавт. (2019) було доведено статистично значущу кореляцію між гістологічним типом пухлини, стадією, ураженням лімфатичних вузлів і рівнем експресії VDR. Було з'ясовано, що високодиференційовані пухлини, розмір пухлини до 2 см (T1), відсутність ураження лімфатичних вузлів (N0) найбільш часто асоціюються з більшою кількістю позитивних ядерних VDR. Особливістю цього дослідження було те, що такий зв'язок оцінювали в пацієнтів з уні-

Таблиця 2. Результати досліджень з вивчення впливу рівня сироваткового вітаміну D на прогноз перебігу РМЗ

Назва дослідження	Кількість хворих на РМЗ	Статус менопаузи	Зв'язок зі стацією дією	Зв'язок з розміром пухлини	Зв'язок із ураженням лімфатичних вузлів	Зв'язок з наявністю метастазів	Зв'язок зі статусом гормональних рецепторів						Коригування за позаклінічними характеристиками	
							ER +	ER –	PR +	PR –	HER 2/ neu +	HER 2/ neu –		Ki-67
Janbaibai G. et al., 2016	200	Пременопауза Постменопауза Менопауза	+(Зв, Зс, 4)	+	+	+(постменопауза)	+					+		Вік, ІМТ
Hatse S. et al., 2012	1800	Пременопауза Постменопауза Менопауза	+	+	Не досліджувався	– (пацієнти з неметастатичною формою РМЗ)	Не досліджувались						Вік, ІМТ, сезон забору крові	
Yao et al., 2011	579	Пременопауза Постменопауза	+	+	Не досліджувався	Не досліджувався	+	+	+	+	+	+		Вік, фізична активність, куріння, сімейний стан, сезон
Yao et al., 2017	1666	Пременопауза Постменопауза	+	+	Не досліджувався	Не досліджувався	+	+	+	+	+	+		Вік, фізична активність, куріння, сімейний стан, сезон
de Sousa Almeida-Filho et al., 2017	192	Постменопауза			+	+							+	Вік, ІМТ
Imtiaz et al., 2012	100	Пременопауза Постменопауза	–	–	Не досліджувався	Не досліджувався	–	–	–	–	–	–	–	Вік, сімейний стан, територія проживання, ІМТ
Rainville et al., 2009	91	Постменопауза		Не досліджувався				+				+		Вік, етнічна приналежність

та мультифокальними пухлинами. У результаті зв'язок, який був описаний вище, був простежений лише в пацієнтів з уніфокальними пухлинами. На противагу цьому пацієнти з мультифокальними пухлинами, у яких була висока експресія VDR, мали гірший прогноз і в подальшому — більшу частоту розвитку рецидиву [31].

Отже, у вищеперерахованих дослідженнях можна простежити відсутність збігу результатів, але всі вони показують, що наявність експресії VDR у клітині пухлини пов'язана з більш сприятливим прогнозом перебігу РМЗ.

Вплив концентрації сироваткового вітаміну D на лікування раку молочної залози

Питання впливу вітаміну D на ефективність лікування раку молочної залози вкладається в поняття метаболізму кальцитріолу й виконання ним його типових функцій. Оскільки кальцитріол пригнічує експресію гена, що кодує ароматазу (CYP19A1) — фермент, який бере безпосередню участь в синтезі естрогену з попередників андрогенів, і супресує ER α ядерний рецептор, що відповідає за експресію естрогену, особливо виражений зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і його метаболітів можна простежити серед гормон-залежних форм РМЗ. Численні дослідження показали, що експресія ароматази при РМЗ вища, ніж у нормальній тканині молочної залози, що пояснює естроген-залежний ріст пухлини. Крім цього, кальцитріол відіграє важливу роль в експресії ароматази в кістках шляхом активування остеобластів [2, 32, 33].

Як відомо, яєчники є основним джерелом естрогену в організмі жінки пременопаузального періоду. Однак після менопаузи позагонадним місцем синтезу естрогенів є молочна залоза й жирова тканина [32, 33].

Дослідження V. Agura та співавт. (2019) на зразках пухлинних тканин раку молочної залози показали, що поєднана дія інгібіторів ароматази (IA) і кальцитріолу сприяє кращому терапевтичному ефекту в естроген-чутливих пухлинах. Оскільки інгібітори ароматази знижують рівень естрогенів не тільки в пухлині, але й в усьому організмі, це має негативне значення для кісток, які для свого гомеостазу вимагають наявності достатньої кількості естрогену. Отже, одночасний прийом IA з кальцитріолом запобігає остеопорозу, оскільки він знижує експресію ароматази в молочної залозі при одночасному підвищенні в кістках. Також це дослідження показало, що кальцитріол інгібує експресію ER α ядерного рецептора в ракових клітинах [33].

Дослідження J. Qamar і співавт. (2010) показало, що прийом вітаміну D₃ у дозі 50 000 МО разом з IA в ад'ювантному режимі запобігає розвитку артралгій, викликаних IA. У даному дослідженні взяли участь 60 пацієнток із РМЗ на старті прийому летрозолу. Вимірювання сироваткового рівня вітаміну D було здійснено до початку прийому, через 4, 10 і 16 тижнів. На старті всі пацієнтки демонстрували дефіцитний рівень 25(OH)D (< 20 нг/мл). Однак після 12 тижнів прийому летрозолу в комбінації з добавками вітаміну D₃ рівень 25(OH)D у більшості жінок становив > 66 нг/мл, що супроводжувалось відсутністю скарг на артралгії [34].

D. Prieto-Alhambra та співавт. (2011) у своєму дослідженні за участі 290 жінок, які починали приймати IA, встановили рівень сироваткового вітаміну D, який може запобігти розвитку артралгій на фоні прийому IA. Був призначений щоденний прийом вітаміну D₃ у дозі 800 МО пацієнтам з нормальним рівнем вітаміну D і додатково 16 000 МО — пацієнтам з вихідним рівнем 25(OH)D < 30 нг/мл. Було з'ясовано, що вживання протягом 3 місяців вітаміну D у дозі 800 МО хворими без вихідного дефіциту і 16 000 МО — з вихідним дефіцитом вітаміну D запобігало виникненню артралгій [35].

Оскільки метаболізм кальцію відіграє важливу роль у пацієнтів з метастазами РМЗ у кістки, питання впливу кальцитріолу на перебіг захворювання залишається відкритим. Основним препаратом вибору для таких пацієнтів залишаються бісфосфонати, прийом яких супроводжується гіпокальціємією і вторинним гіпаратиреозом [36, 37].

Дослідження, проведені серед таких пацієнток, показали двозначний ефект. E. Amir і співавт. (2009) продемонстрували, що щоденний прийом 400 МО холекальциферолу серед 46 пацієнтів з метастазами РМЗ не запобігає порушенню метаболізму кальцію і такої дози недостатньо для уникнення розвитку вторинного гіпаратиреозу. При цьому показник сироваткового вітаміну D у більшості пацієнтів перебував на субоптимальному рівні (< 30 нг/мл) [36].

Ретроспективне дослідження M. Tanaka та співавт. (2018) показало позитивний вплив одночасного прийому бісфосфонатів і препаратів вітаміну D після прийому IA в ад'ювантному режимі. Так, у дослідження було включено 96 пацієнток, серед яких 46 — жінки в постменопаузі з ER-позитивним РМЗ, які після прийому IA мали знижену щільність кісткової тканини (за даними денситометрії, T-критерій становив менше за 2,5), а інша частина — пацієнтки з первинним постменопаузальним остеопорозом. Усім жінкам кожного місяця вводили бісфосфонати й вітамін D. У результаті моніторинг протягом 24 місяців показав, що така комбінація призводить до підвищення кісткової щільності в обох групах за результатами денситометрії [38].

Дослідження A. Charehbili та співавт. (2016) показали, що рівень сироваткового вітаміну D у хворих на РМЗ, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію, був значно нижчим порівняно з вихідним (< 30 нг/мл), а в пацієнтів з вищим рівнем сироваткового вітаміну D терапевтичний ефект проведеної хіміотерапії був значно кращим [39]. Таке дослідження дає підстави для вибору рівня сироваткового вітаміну D як індикаторного показника моніторингу стану пацієнтів протягом лікування як у неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах.

Враховуючи результати наведених досліджень, можна простежити вагомий вплив вітаміну D на терапевтичний ефект хіміо- та гормонотерапії, а також терапії бісфосфонатами при РМЗ.

Взаємозв'язок між концентрацією вітаміну D і виживаністю хворих

У дослідженні S. Natse та співавт. (2012), яке згадувалось вище, простежувався також зв'язок між рівнем сироваткового вітаміну D і смертністю від РМЗ. Серед-

ній період спостереження за пацієнтами становив 4,7 року, протягом яких відбулись 64 смерті від РМЗ. У результаті була підтверджена обернена кореляція між сироватковим рівнем 25(OH)D і ризиком смерті, що статистично не залежала від менструального статусу [22].

Проспективне когортне дослідження Н. Maalmi та співавт. (2014) показало, що рівень сироваткового вітаміну > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл) корелює зі зниженням смертності від раку молочної залози [40].

Дослідження Р. J. Goodwin і співавт. (2009) серед 512 хворих на ранній РМЗ показало, що при медіані спостереження 11,6 року померло 106 (20,7 %) жінок, а 116 (22,7 %) мали віддалений рецидив. Зв'язок між рівнем вітаміну D і безрецидивною виживаністю був скоригований за такими показниками: вік, стадія захворювання, ураження лімфатичних вузлів, статус рецепторів естрогену, гормонотерапія і хіміотерапія. У результаті було встановлено, що низький рівень сироваткового вітаміну D корелює з підвищеним рівнем рецидиву [41].

Дослідження S. Mohr і співавт. (2014) і S. Thanasitthichai та співавт. (2019) [7, 42] показують зв'язок між тривалішою безрецидивною виживаністю хворих на РМЗ і високим рівнем 25(OH)D у сироватці крові. На особливу увагу заслуговує когортне дослідження S. Thanasitthichai та співавт. (2019), проведене в Таїланді, де 303 хворих на РМЗ (вік від 24 до 78 років) підлягали спостереженню протягом 7 років. У результаті було встановлено, що група пацієнок з низьким рівнем сироваткового вітаміну D на момент постановки діагнозу (< 16 нг/мл) статистично мала найбільший ризик смертності, ніж група з високою концентрацією 25(OH)D (> 16 нг/мл) у сироватці крові [42].

Дослідження S. T. Lim і співавт. (2015) серед 469 жінок Кореї, хворих на рак молочної залози, показало, що пацієнти з несприятливими факторами прогнозу перебігу захворювання й старшого віку, але з достатнім рівнем сироваткового вітаміну D мали кращий прогноз РМЗ і виживаність (період спостереження становив $85,8 \pm 31,0$ міс.) порівняно з групою, яка мала сприятливий прогноз перебігу, але стійкий дефіцит вітаміну D [43].

Результати досліджень А. Ismail і співавт. (2018) і А. Vrieling і співавт. (2014) показують аналогічні результати впливу дефіциту вітаміну D на виживаність хворих із РМЗ [44, 45].

Обговорення

Проблема зв'язку дефіциту вітаміну D і раку молочної залози — це актуальне питання, яке залишається значною мірою невирішеним остаточно в усіх аспектах (ризик виникнення, фактори прогнозу, ефективність лікування, виживаність). У даному літературному огляді, що включав дослідження, які розрізнялися за дизайном і вибіркою, була зроблена спроба систематизувати результати, отримані впродовж останніх років з даної теми. Нездорідність таких досліджень є виправданою, оскільки створити популяційне дослідження, що змогло б стати універсальним на всіх континентах планети, практично неможливо, адже кожна територія проживання зі своїми кліматичними характеристиками, включно з інсоляцією, етнічними й расовими особливостями характеризується

різними показниками сироваткового вітаміну D, який прийнято розцінювати як достатній, і це автоматично не може вирівняти результати досліджень і зробити їх шаблоном для всього населення планети. Дефіцит або недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові, що супроводжує розвиток раку молочної залози, не може бути остаточно визнаним фактором ризику даного захворювання, оскільки література нараховує чималу кількість досліджень, які спростовують цю гіпотезу. Основними характеристиками таких досліджень, що можуть ставити під сумнів правильність та об'єктивність результатів, є несвоєчасний забір крові, сезон, що визначає інсоляцію і характер харчування, вихідний рівень вітаміну D, неврахування інших позаклінічних факторів (вік, менструальна функція, наявність/відсутність вагітностей, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, вітамінних добавок, оральних контрацептивів, сімейний анамнез РМЗ), кількість жінок, включених у дослідження, їх етнічна й расова приналежність, правильно підібрана група контролю, дизайн дослідження, тривалість спостереження. Коригування всіх цих факторів з дефіцитом вітаміну D і ризиком розвитку раку молочної залози не завжди є можливим, а, отже, і відсутність однозначності результатів цих досліджень є цілком очікуваним явищем.

Щодо розбіжностей кореляційного зв'язку між низьким/дефіцитним рівнем вітаміну D і факторами прогнозу перебігу РМЗ, то, можливо, мають місце ті ж причини в комбінації з тяжкістю тривалого моніторингу за пацієнтами.

На особливу увагу заслуговують дослідження, спрямовані на оцінку статусу рецепторів вітаміну D у клітинах пухлини. Результати досліджень однозначно вказують на зв'язок малої кількості/відсутності VDR із гіршими прогностичними факторами раку молочної залози і його молекулярними варіантами. Це, у свою чергу, може бути розглянуто як терапевтична мішень супресорного впливу для лікування таких підтипів РМЗ, що не мають своєї прикладної точки, — тричі негативний РМЗ.

Що стосується лікування, то вплив рівня сироваткового вітаміну D пояснюється кращим кумулятивним ефектом при одночасному застосуванні інгібіторів ароматази з препаратами кальцитриолу при гормон-залежному РМЗ. Також дослідження показують, що при метастазах РМЗ у кістки вживання вітамінних добавок у комбінації з бісфосфонатами сприяє підвищенню кісткової щільності, що, у свою чергу, робить вагомий внесок у ліквідацію остеопорозу й артралгій у пацієнок переважно постменопаузального періоду.

Незважаючи на суперечливі результати досліджень, більшість з них все ж показує зв'язок недостатнього рівня вітаміну D з ризиком розвитку РМЗ, його прогностичними факторами, виживаністю й результатами лікування. Тому обраний вектор наукових пошуків є раціональним як щодо ліквідації пандемії дефіциту вітаміну D серед населення планети, так і щодо запобігання поширеності РМЗ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Рак в Україні, 2018–2019: Бюлетень Національного канцер-реєстру № 21. Київ, 2020.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006 Sep. 92(1). 4–8.
3. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357. 266–281.
4. Shao T., Klein P., Grossbard M.L. Vitamin D and Breast Cancer. *Oncologist.* 2012 Jan. 17(1). 36–45.
5. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S., Giovannucci E., Feldman B.J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2014. 14(5). 342–357.
6. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. 453. 88–95.
7. Mohr S.B., Gorham E.D., Kim J., Hofflich H., Garland C.F. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014. 34(3). 1163–1166.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. 26–34.
9. Hobaus J., Thiem U., Hummel D.M., Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anti-cancer Agents Med. Chem.* 2013. 13. 20–35.
10. Alipour S., Hadji M., Hosseini L., Omranipour R., Saberi A., Seifollahi A., Bayani L., Shirzad N. Levels of serum 25-hydroxy-vitamin d in benign and malignant breast masses. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. 15(1). 129–32.
11. Kim Y., Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2014. 110(11). 2772–2784.
12. Chen P., Li M., Gu X., Liu Y., Li X. et al. Higher Blood 25(OH)D Level May Reduce the Breast Cancer Risk: Evidence from a Chinese Population Based Case-Control Study and Meta-Analysis of the Observational Studies. *PLoS ONE.* 2013. 8(1). e49312.
13. Mohr S.B., Gorham E.D., Alcaraz J.E. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res.* 2011. 31. 2939–48.
14. Kim Y., Franke A.A., Shvetsov Y.B., Wilkens L.R., Cooney R.V., Lurie G., Maskarinec G., Hernandez B.Y., Le Marchand L., Henderson B.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D₃ is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: A nested case-control study in the multiethnic cohort study. *BMC Cancer.* 2014. 14. 29.
15. Kuhn T., Kaaks R., Becker S., Eomois P.P., Clavel-Chapelon F., Kvaskoff M. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and the risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition: a nested case-control study. *Int. J. Cancer.* 2013. 133. 1689–1700.
16. Eliassen A.H., Spiegelman D., Hollis B.W., Horst R.L., Willett W.C., Hankinson S.E. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2011. 13. R50.
17. Lopes N., Paredes J., Costa J.L., Ylstra B., Schmitt F. Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012. 14. 211.
18. Shamsi U., Khan S., Azam I., Habib Khan A., Maqbool A., Hanif M., Gill T., Iqbal R., Callen D. A multicenter case control study of association of vitamin D with breast cancer among women in Karachi, Pakistan. *PLoS One.* 2020 Jan 22. 15(1). e0225402.
19. Estébanez N., Gómez-Acebo I., Palazuelos C. et al. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2018. 8. 9039.
20. Yao S., Kwan M.L., Ergas I.J., Roh J.M., Cheng T.D., Hong C.C., McCann S.E., Tang L., Davis W., Liu S. et al. Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival: a case-cohort analysis in the pathways study. *JAMA Oncol.* 2017. 3(3). 351–7.
21. Janbabai G., Shekarriž R., Hassanzadeh H., Aarabi M., Borhani S.S. A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2016. 10. 30–36.
22. Hatse S., Lambrechts D., Verstuy A. et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis.* 2012. 33(7). 1319–1326.
23. Yao S., Sucheston L.E., Millen A.E., Johnson C.S., Trump D.L., Nesline M.K. et al. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One.* 2011 Feb. 28. 6(2). e17251.
24. De Sousa Almeida-Filho B., De Luca Vespoli H., Pessoa E.C., Machado M., Nahas-Neto J. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *EAP. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017 Nov. 174. 284–289.
25. Imtiaz S., Siddiqui N., Raza S.A. et al. Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. *Indian J. Endocr. Metab.* 2012. 16. 409–13.
26. Peppone L., Rickles A., Huston A., Sprod L., Hicks D., Mustian K., Skinner K. The association between prognostic demographic and tumor characteristics of breast carcinomas with serum 25-OH vitamin D levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011. 20. 717.
27. Rainville C., Khan Y., Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J.* 2009. 2. 8390.
28. Huss L., Butt S.T., Borgquist S., Elebro K., Sandsveden M., Rosendahl A., Manjer J. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res.* 2019. 21. 84.
29. Al-Azhri J., Zhang Y., Bshara W., Zirpoli G.R., McCann S.E., Khoury T., Morrison C.D., Edge S.B., Ambrosone C.B., Yao S. Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2017. 23(1). 97–103.
30. Lopes N., Sousa B., Martins D., Gomes M., Vieira D., Veronese L.A. et al. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: A study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer.* 2010. 10. 483.
31. Zati Zehni A., Jacob S.N., Mumm J.N., Heidegger H.H., Ditsch N., Mahner S. et al. Hormone Receptor Expression in Multicentric/Multifocal versus Unifocal Breast Cancer: Especially the VDR Determines the Outcome Related to Focality. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(22).
32. Chen S. Aromatase and breast cancer. *Front Biosci.* 1998. 3. d922–33.
33. Krishnan A.V., Swami S., Feldman D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Steroids.* 2012. 77(11). 1107–12.
34. Khan Q.J., Reddy P.S., Kimler B.F. et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. 119. 111–118.
35. Prieto-Alhambra D., Javaid M.K., Servitja S., Arden N.K., Martinez-García M., Diez-Perez A., Albanell J., Tusquets I., Nogues X. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. 125. 869–78.

36. Amir E., Simmons C.E., Freedman O.C., Dranitsaris G., Cole D.E., Vieth R., Ooi W.S., Clemons M. A phase 2 trial exploring the effects of high dose (10, 000 IU/day) vitamin D(3) in breast patients with bone metastases. *Cancer*. 2010. 116(2). 184-191.
37. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist*. 2004. 9 Suppl 4. 14-27.
38. Tanaka M., Itoh S., Takeuchi Y. Effectiveness of bisphosphonate combined with activated vitamin D in patients with aromatase inhibitor-induced osteoporosis after breast cancer operation. *Osteoporos. Sarcopenia*. 2018 Sep. 4(3). 102-108.
39. Charehbili A., Hamdy N.A., Smit V.T., Kessels L., van Bochove A., van Laarhoven H.W., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., van Leeuwen-Stok A.E., van der Hoeven J.J., van de Velde C.J., Nortier J.W., Kroep J.R. Vitamin D (25-OH D₃) status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01). *Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG)*.
40. Maalmi H., Ordonez-Mena J.M., Schottker B., Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Cancer*. 2014. 50. 1510-1521.
41. Goodwin P.J. et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27. 3757-3763.
42. Thanasitthichai S., Prasitthipayong A., Boonmark K., Purisa W., Guayraksa K. Negative Impact of 25-hydroxyvitamin D Deficiency on Breast Cancer Survival. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2019 Oct 1. 20(10). 3101-3106.
43. Lim S.T., Jeon Y.W., Suh Y.J. Association between alterations in the serum 25-hydroxyvitamin d status during follow-up and breast cancer patient prognosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015. 16(6). 2507-13.
44. Ismail A., El-Awady R., Mohamed G., Hussein M., Ramadan S.S. Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2018 Feb 26. 19(2). 571-576.
45. Vrieling A., Seibold P., Johnson T.S. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors? *Int. J. Cancer*. 2014. 134. 2972-83.

Отримано/Received 20.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2021 ■

M.V. Pavlushenko¹, R.V. Lyubota¹, O.S. Zotov¹, M.F. Anikusko², R.I. Vereshchako¹
¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
²Kyiv City Clinical Oncology Center, Kyiv, Ukraine

The effect of vitamin D on the development and course of breast cancer (literature review)

Abstract. Breast cancer is the most common cancer among the female population worldwide. The incidence of breast cancer is increasing every year. This requires the search for new trigger factors that can contribute to the onset and course of this disease. One of these factors is vitamin D, which is constantly deficient in most of the world's population. This article provides a review of clinical studies over the last 15 years on the relationship between serum vitamin D concentration and breast cancer risk, prognostic factors, survival and treatment outcomes, and the effect of vitamin D receptor status on breast cancer. Studies have shown heterogeneity in research results that found the relationship between low vitamin D levels and breast cancer risk, prognostic factors and sur-

vival. There was no heterogeneity in studies showing an association between decreased vitamin D receptor status and worse prognosis. The situation was similar when studying the effect of vitamin D on improving treatment outcomes. Despite conflicting research results, most studies show a correlation between vitamin D deficiency and breast cancer risk, prognostic factors, survival and treatment outcomes. Therefore, the selected vector of scientific researches is rational both from the point of view of eliminating the pandemic of vitamin D deficiency among the world's population and preventing the spread of breast cancer.

Keywords: breast cancer; vitamin D; risk factors; vitamin D receptors; review

СОЛВІТ D₃ 4000



- **Забезпечує необхідну добову дозу вітаміну D**
- **Європейська якість**
- **Згідно з даними Європейського відомства з безпеки харчових продуктів (EFSA), максимально допустимі значення для щоденної дози споживання вітаміну D для дорослих та дітей віком від 11 років та старше – 100 мкг (4000 MO). Призначення добової дози вище ніж 4000 MO рекомендовано після визначення концентрації 25(OH)D у крові**



ХЕМОТЕКА

ЦЕНТР ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ФАРМАЦІЇ



Ми робимо
протипухлинну
терапію доступною!



chemoteka.com.ua

УДК 616-006.6-08-039.32:615.451.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229869>

Гривкова Л.В.

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

Високодозна метотрексатвмісна протираковина хіміотерапія

Резюме. Огляд літератури присвячений застосуванню високих доз метотрексату в онкології. Наведений короткий історичний нарис застосування метотрексату для лікування злоякісних новоутворень, розглянуті основні механізми його цитостатичної дії на ракові клітини, механізми розвитку резистентності до метотрексату, основні показання до застосування високих доз метотрексату й основні побічні ефекти його застосування. Більш детально розглянуті результати застосування високих доз метотрексату в лікуванні хворих на остеогенну саркому, неходжкінські лімфоми, що переважно локалізовані в центральній нервовій системі, і гострий лімфобластний лейкоз.

Ключові слова: метотрексат; високодозна цитостатична терапія; остеогенна саркома; первинна дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома центральної нервової системи; гострий лімфобластний лейкоз; огляд

Історія застосування метотрексату тісно пов'язана з клінічними спостереженнями R.W. Heinle і A.D. Welch у середині минулого століття. Автори описали факт, що зменшення концентрації фолієвої кислоти і її фізіологічних похідних у дієті пацієнтів викликало деяке зниження кількості лейкоцитів у їх крові.

Дане спостереження привело до виникнення ідеї синтезувати аналоги фолієвої кислоти з невеликими хімічними змінами, які могли б імітувати метаболіт за будовою, але не за функцією. Подібні ліки отримали назву антиметаболітів; завдяки хімічній схожості з метаболітами вони витісняють їх на різних етапах біохімічних реакцій і в той же час блокують закінчення цих реакцій. Перший препарат цієї групи, аміноптерин, був досліджений у 1948 році S. Farber et al. і дав небачений раніше результат: у дітей з гострим лімфобластним лейкозом вдалося домогтися короткочасних ремісій [1, 2].

У 1956 р. Goldin показав, що інший аналог фолієвої кислоти — метотрексат — має кращий терапевтичний індекс порівняно з аміноптерином, що в подальшому привело до заміщення в клінічній практиці аміноптерину метотрексатом [1].

Пізніше, у 1951 році, Джейн Райт показала, що метотрексат може давати ремісії й у пацієнок з раком молочної залози, що послужило поштовхом до засто-

сування препарату і при інших формах злоякісних новоутворень.

У 1961 р. R. Hertz et al. опублікували звіт про успішний п'ятирічний досвід застосування цього препарату в лікуванні хоріонкарциноми [1, 2].

У 1965 р. E. Frei et al. показали, що протираковина активність метотрексату значно підвищується в комбінації з іншими хіміопрепаратами. Пізніше було описано, що поєднання краніального опромінення й інтра-текального введення метотрексату знижувало ризик рецидиву лімфобластного лейкозу в перші два роки після лікування й збільшувало загальну тривалість ремісії. Однією з останніх значних подій в історії метотрексату була серія спостережень щодо того, що фолієва і фолінова (лейковорин) кислоти знижують токсичність метотрексату, водночас не зменшуючи повністю його протираковинного ефекту при правильно підібраних дозах [1].

У даний час застосовуються 23 антиметаболіти: гідроксисечовина, капєцитабін, метотрексат, пеметрексед, пралатрексад, тегафур, флударабін, фторурацил, цитарабін тощо. І вони залишаються найважливішою групою препаратів для лікування злоякісних новоутворень.

За структурою метотрексат нагадує фолієву (птеридинову) кислоту, що складається з птеридинових груп, пов'язаних з параамінобензойною кислотою, з'єднаною із залишками глутамінової кислоти. Ме-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Гривкова Лариса Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: glvua@ukr.net; контактний телефон: +38(098) 411 68 50.For correspondence: Larisa Hryvkova, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: glvua@ukr.net; phone: +38(098) 411 68 50.

тотрексат відрізняється від фолієвої кислоти заміною аміногрупи на карбоксильну групу в 4-му положенні птеридинової молекули й додаванням метилової групи в 10-му положенні 4-амінобензойної кислоти.

Механізм дії. Надходження метотрексату в клітини опосередковується кількома транспортними системами, до яких належать відновлені переносники фолатів і специфічні мембранні транспортні білки, що розглядаються як фолатні рецептори. З огляду на те, що фолати є постачальником необхідних кофакторів для цілої низки реакцій клітинного синтезу, конкуренція метотрексату з ними за транспорт всередину клітини є ще одним проявом інгібуючого ефекту, що чинить цей препарат на синтез ДНК. Крім того, варто відзначити, що при високих позаклітинних концентраціях метотрексату починає відігравати досить помітну роль його пасивна дифузія всередину клітини через цитоплазматичну мембрану. Іншим фактором, що впливає на транспорт фолатів і антифолатів, є рівень клітинної проліферації. Клітини, що швидко діляться, мають підвищений рівень транспорту метотрексату всередину клітини і знижене його виведення порівняно з клітинами, що проліферують повільніше [1–4].

Транспорт метотрексату з клітин є предметом інтенсивних досліджень, але на даний момент вважається, що в цьому процесі беруть участь білки-помпи множинної медикаментозної резистентності і Р-глікопротеїн. В експериментах було показано, що гальмування експресії Р-глікопротеїну клітинами гепатоми підвищувало чутливість цієї клітинної лінії до метотрексату за рахунок зниження виведення хіміопрепарату. У свою чергу, трансфекція з подальшою експресією помп множинної медикаментозної резистентності клітинами саркоми в кілька десятків разів знижувала чутливість цієї клітинної лінії до метотрексату, що свідчить на користь активної участі цього білка у виведенні цитостатика з клітини [1–4].

Крім того, встановлено, що в клітинах під впливом ферменту фолілполіглутаматсинтетази метотрексат і фізіологічні фолати піддаються поліглутаматії. Поліглутамінові форми метотрексату значно важче виводяться з клітини й мають набагато більш високий інгібуючий ефект відносно ферментів-мішеней. Інтенсивність поліглутаматії залежить від швидкості клітинної проліферації, і її рівень вище в клітинах, які швидко діляться. Одним з можливих пояснень підвищеного інгібуючого ефекту метотрексату на зростання пухлинної популяції порівняно з клітинами, які нормально діляться, є більш високий рівень поліглутаматії в злоякісних клітинах. Було показано, що нормальні міелоїдні прогенітори синтезують меншу кількість поліглутамінових форм цього препарату порівняно з лейкоцитами клітинами [1–4].

Однією з головних мішеней метотрексату є дегідрофолатредуктаза — ключовий фермент внутрішньоклітинного фолатного обміну. Метотрексат навіть у вільній формі є інгібітором цього ферменту, проте його поліглутамінові форми є ще більш сильними інгібіторами. Афіність метотрексату до дегідрофолатредуктази приблизно в 10 000 разів вища, ніж фізіологічних фолатів.

Функцією цього ферменту є синтез і підтримання внутрішньоклітинного пулу тетрагідрофолатів — активних форм фізіологічних фолатів, пов'язаних із синтезом і репарацією ДНК. Інгібування метотрексатом дегідрофолатредуктази веде до блокування синтезу тетрагідрофолату й накопичення неактивних дегідрофолатів з подальшим зниженням інтенсивності реакцій синтезу, залежних від кофакторів-фолатів. Крім виснаження пулу тетрафолатів поліглутамінові форми метотрексату інгібують рибонуклеотидтрансформілазу, 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотидтрансформілазу й тимідилатсинтетазу, що каталізують реакції, необхідні для синтезу й репарації ДНК [1, 4].

Отже, ефект метотрексату на внутрішньоклітинний метаболізм є мультифакторним і включає кілька процесів, які обумовлюють його кінцеву антипроліферативну дію:

- конкуренція з фізіологічними фолатами за транспорт всередину клітини й внутрішньоклітинну поліглутаматію;
- пряме інгібування дегідрофолатредуктази з подальшим виснаженням внутрішньоклітинного пулу тетрагідрофолату;
- інгібування тимідилатсинтетази, гліцинамідрибонуклеотид-трансформілази і 5-аміноімідазол-4-карбоксамідрибонуклеотид-трансформілази поліглутаміновими формами метотрексату і, як наслідок, пригнічення синтезу попередників ДНК [1, 3, 4].

У результаті інгібування попередників ДНК ускладнюються процеси її реплікації і репарації. Це уповільнює проліферацію клітин і викликає їх апоптоз.

Стійкість до метотрексату може розвиватися досить швидко і стати основною причиною неефективності проведеної терапії. Механізми первинної і вторинної стійкості до цього препарату можуть включати кілька можливих метаболічних і генетичних змін у пухлинних клітинах [1]:

- порушення в трансмембранному транспорті (знижений транспорт всередину клітини або підвищений назовні);
- порушення в поліглутаматії метотрексату (знижений внутрішньоклітинний рівень фолілполіглутаматсинтетази або підвищений рівень γ -глутаматгідролази);
- підвищена продукція ферментів-мішеней метотрексату;
- мутації або поліморфізм генів, що кодують ферменти-мішені;
- мутації інших генів, які можуть призводити до зниження активності метотрексату.

Залежно від застосовуваної в лікуванні дози метотрексату виділяють [2, 3]:

- високі дози метотрексату ≥ 500 мг/м²;
- проміжні дози від 50 до 500 мг/м²;
- низькі дози < 50 мг/м².

Основними показаннями до високодозової терапії метотрексатом вважаються: неходжкінські лімфоми, локалізовані переважно в центральній нервовій системі; гострий лімфобластний лейкоз, профілактика і лікування лейкозного менінгіту; остеосаркома [2].

Побічні реакції, що розвиваються на тлі лікування високодозовим метотрексатом, пов'язані з подовженням темпів елімінації препарату, що, у свою чергу, призводить до пошкодження нирок, слизових оболонок, гострої і підгострої нейро- і мієлотоксичності, підвищення рівня трансаміназ, гастроінтестинальних порушень. У літературі описані випадки IV ступеня токсичності, частота яких може досягати 10 %, і V ступеня токсичності — до 6 %. Причинно-наслідкові зв'язки у випадках затримки елімінації метотрексату відзначені з такими факторами, як стать, вік, кількість попередніх курсів хіміотерапії, наявність позасудинного скупчення рідини (плеврит, асцит, гідроцефалія); дегідратацією; попередніми порушеннями функції печінки; фармакогенетичними факторами (наприклад, гіпергомцистемією з відносним або абсолютним дефіцитом фолатів), поліморфізмом гена SLC6B1 (кодує білок-переносник органічних аніонів, що здійснює трансмембранний транспорт багатьох лікарських засобів, у тому числі метотрексату); нефропатією, зниженням рівня рН сечі в період введення метотрексату; комбінованим застосуванням з препаратами, що конкурують за тубулярну секрецію нирок, і безліччю інших чинників [2, 5]. Для елімінації метотрексату з кровоносного русла використовують лейковорин Di-5 формілтетрагідрофолієву кислоту — стабільну форму відновленого фолату (кальцію фолінат), який дозволяє відновити порушений біосинтез РНК, ДНК, білків після введення метотрексату. Його призначення мінімізує мієлотоксичність і прояви мукозиту, однак не впливає на ниркову токсичність. Для негайної елімінації метотрексату використовують глюкарпідазу/вораксазу, рекомбінантну карбоксипептидазу G2-ензиму.

Одна інфузія препарату негайно елімінує метотрексат з кровоносного русла шляхом гідролізу його до неактивного метаболіту глутамату 4-дезоксид-4-аміно-N10-метілптероїдної кислоти [35].

До основних протипоказань до застосування високих доз препарату відносять підвищену чутливість до метотрексату і/або іншого компонента препарату, ниркову недостатність (кліренс креатиніну < 60 мл/хв), імунodefіцитні стани.

Остеогенна саркома. Остеосаркома належить до високозлоякісних пухлин скелета, посідаючи за частотою перше місце серед злоякісних пухлин кісток у дітей, і відрізняється агресивним перебігом у зв'язку зі швидким гематогенним метастазуванням, переважно в легені й кістки. Перший пік захворюваності відзначається в підлітковому віці, головним чином у віці пубертатного ростового стрибка. Украй рідко ця пухлина діагностується у дітей, молодших за 5 років, і в цьому віці вона має більш агресивний перебіг. Другий пік захворюваності спостерігається у пацієнтів, старших від 65 років.

До 70-х років минулого століття хірургічний метод був основним у лікуванні остеосарком. Однак, незважаючи на застосування хірургічного методу лікування або проведення променевої терапії, прогноз залишався незадовільним. Понад 80 % хворих з клінічно локалізованою формою захворювання гинули протягом найближчих двох років від прогресування захворювання.

Було висловлено припущення, яке згодом було підтверджено, що субклінічна метастатична хвороба була присутня під час діагностики в більшості пацієнтів і що хіміотерапія може бути успішно застосована на початкових етапах пухлинного процесу. Спочатку застосовувалася ад'ювантна хіміотерапія, яка дозволяла підвищити п'ятирічну виживаність з 20 до 40–60 %.

Концепція індукційної хіміотерапії виникла пізніше у зв'язку з розширенням можливостей ендопротезування. Вона розглядалася як можливість визначення індивідуальної чутливості пухлини до препаратів, що вводяться, і подальшої корекції післяопераційного лікування; а також була основним визначальним фактором клінічного результату для більшості гістологічних підтипів.

Показники результатів лікування у світі залишаються приблизно на одному рівні. У пацієнтів з локалізованим варіантом остеосаркоми 5-річна загальна виживаність не перевищує 75 %, 5-річна безрецидивна виживаність — 62 %. У пацієнтів з первинним метастатичним варіантом остеосаркоми результати лікування набагато гірші, незважаючи на спроби застосування високих доз препаратів, включно з високодозовою хіміотерапією з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин. При цьому 5-річна загальна виживаність у середньому не перевищує 35 %, 5-річна безрецидивна виживаність — 25 % [13].

Розробка ад'ювантної хіміотерапії була в основному емпіричною, причому більшість схем включали доксорубіцин і цисплатин з високими дозами метотрексату або без нього (від 6 до 12 г/м² з додаванням лейковорину). Багато дослідників пов'язують прогрес у лікуванні хворих з остеогенною саркомою із застосуванням високодозової хіміотерапії, а саме високих доз метотрексату, що, на їхню думку, і дозволило підвищити 5-річну безрецидивну виживаність. Вважається, що метотрексат у дозі 12–15 г/м² є препаратом першої лінії в протоколах лікування хворих з остеогенною саркомою, проте низка клінік рекомендують дозу метотрексату адаптувати з урахуванням віку: діти від 5 до 9 років — 18 г/м², від 10 до 15 років — 15 г/м², особи старше від 15 років — 12 г/м² [7]. У цілому вважається, що ефективність високих доз цього препарату в 1,7–2 рази вище, ніж препаратів платини і антрациклінових антибіотиків. Ефективність цього препарату в монорежимі становить близько 50 %, у той час як ефективність доксорубіцину (90 г/м²) і цисплатину (120–150 г/м²) в монорежимі становить близько 30 і 20 % відповідно [7].

Однак не всі дослідники поділяють цю точку зору. У роботі E.C. Van Dalen зі співавт. (2011) вивчені дані Cochrane Library, Medline (1966–2011) і EMBASE (1980–2011). Автори знайшли тільки одне рандомізоване дослідження, де відзначалася ефективність високодозового метотрексату. У даному дослідженні була мала кількість хворих (30 дітей) і відмінності між групами виявилися статистично невірогідними. E.C. Van Dalen зі співавт. (2011) дійшли висновку, що в даний час терапія із застосуванням тільки одного високодозового метотрексату є неадекватною, але для подальшої оцінки його ефективності потрібні додаткові рандомізовані дослідження [14].

У зв'язку з цим найбільший інтерес становлять схеми, у яких центральне місце посідає високодозовий метотрексат при його поєднанні з адриаміцином і схемою VCD (блеоміцин, циклофосфамід, дактиномицин). Даний режим був розроблений G. Rosen et al. і названий T-10. Автори проаналізували результати лікування 57 пацієнтів з первинною остеогенною саркомою кінцівок, у яких застосовували даний протокол лікування протягом 4–16 тижнів до операції. Гістологічне дослідження резецованої первинної пухлини визначало ефективність передопераційної хіміотерапії і вибір післяопераційного лікування. Пацієнти, у яких спостерігався сприятливий ефект поліхіміотерапії (ПХТ) на первинну пухлину — 22 (38,5 %), продовжували той же протокол лікування в післяопераційному періоді. Пацієнтам, у яких не був отриманий добрий ефект на тлі проведеної терапії — 35 (61,4 %), високодозовий метотрексат був виключений з післяопераційної терапії і замінений на цисплатин у дозі 120 мг/м² у поєднанні з адриаміцином і комбінацією VCD. Аналізуючи результати лікування, автори відзначають, що даний протокол лікування дозволяє отримати виражені гістологічні відповіді на проведене лікування в 40 % спостережень, індивідуалізувати хіміотерапевтичну стратегію в пацієнтів у післяопераційному періоді, а також підвищити безрецидивну виживаність пацієнтів. Так, за даними G. Rosen et al., у 53 з 57 пацієнтів (93 %) не відмічено ознак продовження захворювання протягом 6–35 місяців (у середньому 20 місяців). Слід зазначити, що даний протокол лікування продемонстрував найвищий на той час рівень безрецидивної виживаності для пацієнтів з остеогенною саркомою [23].

Невдалі спроби відтворити результати G. Rosen et al. привели до виникнення сумнівів в ефективності терапії високими дозами метотрексату. Повідомлялося, що в протоколах, аналогічних T-10, частота виражених гістологічних відповідей не перевищувала 17–33 %, а виживаність без прогресування пухлинного росту становила 50–60 %.

Так, дослідження ефективності протоколу T-10, проведене Scandinavian Sarcoma Group, включало 97 пацієнтів з локалізованою остеосаркомою кінцівок. Хіміотерапія відповідно до протоколу включала 4 курси високодозового метотрексату, що вводився неоад'ювантно з тижневим інтервалом. Доза метотрексату 8 г/м² використовувалася для пацієнтів старше 8 років і 12 г/м² — для молодших пацієнтів. В ад'ювантному режимі у пацієнтів з III і IV ступенем лікувального патоморфозу тривала терапія високодозовим метотрексатом у комбінації з доксорубіцином і комбінацією VCD. При I і II ступені лікувального патоморфозу в ад'ювантному режимі використовувалися цисплатин, адриаміцин і VCD. Результати патогістологічного дослідження показали, що в 17 % пацієнтів був досягнутий III і IV ступінь лікувального патоморфозу, у 62 % — II ступінь, і у 21 % пацієнтів був досягнутий тільки I ступінь лікувального патоморфозу. Дослідники відзначили, що ступінь лікувального патоморфозу корелював з рівнем препарату в плазмі крові пацієнтів і показниками загальної і безрецидивної виживаності. У цілому 5-річна загальна й без-

рецидивна виживаність для всієї групи пацієнтів становила 63 і 53 % відповідно. У групі пацієнтів з подібними відповідями на проведене лікування спостерігалася тенденція до кращих показників виживаності в пацієнтів з більш високими рівнями препарату в плазмі крові, що вказувало на необхідність індивідуального коригування доз метотрексату відповідно до рівнів ниркової екскреції. Автори висловили жаль, що, незважаючи на повну відповідність протоколу T-10, їм не вдалося досягти результатів Rosen et al.

Критичний аналіз робіт Д. Розена послужив фундаментом для розробки нових, більш інтенсивних режимів хіміотерапії.

У середині 1990-х років був розроблений протокол T-20 (високодозовий метотрексат 12–15 г/м², доксорубіцин — 75 мг/м², цисплатин — 120 мг/м², високі дози іфосфаміду — 18 г/м²), який дозволив отримати повний некроз пухлини в 74 % пацієнтів. Ефективність даних схем хіміотерапії досліджувала кооперована італійсько-скандинавська група, але результати попереднього й підсумкового аналізу виявилися значно нижчими за очікувані. Це дослідження також показало, що підвищення дози іфосфаміду з 8 до 15 г/м² не посилювало локальної відповіді й не покращувало виживаність пацієнтів [7].

М.С. Le Deley зі співавт. подали результати рандомізованого дослідження SFOP OS94, що включало в себе поєднання високих доз метотрексату з адриаміцином і комбінацією іфосфамід + етопозид, яке проводилося з 1994 по 2001 р. У дослідження були включені 239 пацієнтів (120 — у групу А, 119 — у групу В). Неоад'ювантна терапія включала 7 курсів високодозового метотрексату і 2 курси монотерапії адриаміцином (у курсовій дозі 70 мг/м²) в групі А і 7 курсів високодозового метотрексату і 2 курси іфосфамід + етопозид (іфосфамід 12 г/м², етопозид 300 мг/м²) у групі В. В ад'ювантному режимі передбачалася зміна протоколу хіміотерапії при поганій гістологічній відповіді на лікування. У групі А застосовувався іфосфамід + етопозид, а в групі В адриаміцин + цисплатин. Добра гістологічна відповідь на проведене неоад'ювантне лікування була досягнута в 43 % пацієнтів групи А і 64 % пацієнтів групи В. 5-річна загальна виживаність у групі А становила 75 %, у групі В — 76 %, 5-річна безрецидивна виживаність у групі А — 58 %, у групі В — 66 %. 3-річна безрецидивна виживаність у групі А у пацієнтів з доброю гістологічною відповіддю — 82 %, з поганою гістологічною відповіддю — 49 %, у групі В — 77 і 60 % відповідно. Отже, застосування високодозового метотрексату, іфосфаміду, етопозиду в неоад'ювантній хіміотерапії привело до статистично вірогідного збільшення частоти досягнення доброї гістологічної відповіді на проведену терапію, але не корелювало зі збільшенням загальної і безрецидивної виживаності [22].

Продовжуючи досліджувати ефективність застосування іфосфаміду, Ferrari і співавт. порівняли ефективність двох схем ПХТ, які включали високодозовий метотрексат, цисплатин і доксорубіцин з іфосфамідом і без нього в пацієнтів з неметастатичною остеогенною

саркомою. Пацієнти віком ≤ 40 років отримували схеми з однаковими кумулятивними дозами препаратів (доксорубіцин 420 мг/м^2 , метотрексат 120 г/м^2 , цисплатин 600 мг/м^2 , іфосфамід 30 г/м^2), але різною тривалістю лікування (44 тижні в групі А і 34 тижні в групі В). Іфосфамід вводили в післяопераційному періоді, коли патогістологічна відповідь на метотрексат + цисплатин + доксорубіцин була поганою (група А), або призначали його у початковій фазі хіміотерапії метотрексат + цисплатин + доксорубіцин (група В). 3 квітня 2001 року по грудень 2006 року в дослідження було включено 246 пацієнтів. 230 пацієнтів (94 %) перенесли органозберігаючі операції (група А — 92 %; група В — 96 %; $P = 0,5$). Некроз, викликаний хіміотерапією, > 90 % спостерігався у 48 % пацієнтів групи А і 42 % пацієнтів групи В ($P = 0,3$). Чотири пацієнти померли від токсичності, пов'язаної з лікуванням (група А: $n = 1$; група В: $n = 3$). Значно більш висока частота гематологічної токсичності була зареєстрована в групі В. При середньому терміні спостереження 66 місяців (діапазон від 1 до 104 місяців) 5-річна загальна виживаність і безрецидивна виживаність істотно не розрізнялася в обох групах. Загальна виживаність становила 73 % (від 65 до 81 %) у групі А і 74 % (від 66 до 82 %) у групі В. Безрецидивна виживаність становила 64 % (від 56 до 73 %) у групі А і 55 % (від 46 до 64 %) у групі В. Отже, автори зробили висновок, що додавання іфосфаміду в неoad'ювантний режим до метотрексату, доксорубіцину і цисплатину не покращує результати лікування, але збільшує його токсичність, а отже, може розглядатися тільки як опція в ад'ювантному режимі у пацієнтів з поганою гістологічною відповіддю на проведену неoad'ювантну ПХТ [11].

Поєднання схеми хіміотерапії (метотрексат + доксорубіцин + цисплатин) з трьома курсами іфосфаміду (10 г/м^2) у комбінації з етопозидом (360 мг/м^2) дозволило збільшити безрецидивну виживаність, з урахуванням морфологічної відповіді, на 14 % [12]. Було встановлено, що ступінь патоморфозу пухлини вірогідно корелює з результатом захворювання — 5- і 10-річною виживаністю. При I ступені лікувального патоморфозу ці терміни спостереження прожили 62 ± 8 % і 54 ± 10 % хворих відповідно, при II ступені — 71 ± 5 % і 66 ± 5 %, при III ступені — 91 ± 4 % і 91 ± 4 % і при IV ступені — 96 ± 4 % і 92 ± 5 % [13].

Що стосується вибору схем ад'ювантної хіміотерапії, то вважається, що якщо на тлі лікування був досягнутий III–IV ступінь патоморфозу, то в післяопераційному періоді хіміотерапію слід проводити в тому ж режимі, що й перед операцією. У випадках досягнення I–II ступеня лікувального патоморфозу на тлі неoad'ювантного лікування пошук альтернативних курсів хіміотерапії триває.

В ад'ювантному режимі в більшості публікацій показана ефективність схем хіміотерапії, що містять високодозовий метотрексат. Результати лікування досягаються у 60–70 % пацієнтів з локалізованими формами пухлин, але основною проблемою залишається його токсичність [25].

Європейсько-американський протокол EURAMOS-1 передбачає ад'ювантну цитостатичну терапію альтер-

нуючими курсами MAP (метотрексат, доксорубіцин, цисплатин) і MAP-IE (етопозид, іфосфамід). У рамках протоколу пацієнти рандомізовані за лініями терапії MAP (метотрексат 12 г/м^2 , адриаміцин 75 мг/м^2 , цисплатин 120 мг/м^2) і MAP-IE (іфосфамід 14 г/м^2 , етопозид 500 мг/м^2). За даними N.M. Marina з співавт., статистично вірогідних відмінностей у результатах лікування між режимами MAP і MAP-IE не отримано, а 3-річна безрецидивна виживаність становила 60 і 57 % відповідно [21].

Ефективність високодозового метотрексату в поєднанні з доксорубіцином і цисплатином була продемонстрована А.Г. Дедковим і співавт. в Національному інституті раку в Україні у 27 пацієнтів з неметастатичною остеогенною саркомою (стадія ІІВ), середній вік пацієнтів — 19,7 року. Лікування включало послідовне застосування 3 курсів неoad'ювантної хіміотерапії з інтервалом 3 тижні з використанням препаратів: метотрексату — в дозі 12 г/м^2 , цисплатину — 120 мг/м^2 (внутрішньоартеріально), доксорубіцину — 75 мг/м^2 , потім хірургічне лікування і подальшу ад'ювантну цитостатичну терапію. В ад'ювантному режимі проводилося чергування метотрексату в тому ж дозуванні з наступним — через 2 тижні — цисплатином у курсовій дозі 150 мг/м^2 і доксорубіцином, що вводиться через 21 день після цисплатину в дозі 90 мг/м^2 . Цикли повторювалися через кожні 3 тижні протягом 36 тижнів. Контрольну групу становили 42 пацієнти з остеогенною саркомою, які одержували лікування в тому ж відділенні з 1990 по 1998 р. (історичний контроль). У схемі лікування використовували: метотрексат у дозі 125 мг/м^2 , цисплатин і препарати антрациклінової групи у вищевказаних дозуваннях і з такими ж шляхами введення, а також хірургічне лікування [15].

За результатами лікування у 73,9 % пацієнтів було відзначено зниження інтенсивності больового синдрому вже відразу після першого курсу метотрексату, що розцінювалося як позитивна клінічна відповідь. У 91,3 % пацієнтів відзначено об'єктивне зменшення розмірів пухлини після першого курсу хіміотерапії. За результатами патогістологічного дослідження у 81,5 % пацієнтів досягнутий III–IV ступінь лікувального патоморфозу. 5-річна загальна виживаність становила $70,4 \pm 8,8$ %, а безрецидивна — $59,2 \pm 9,4$ %. У контрольній групі ці ж показники становили $40,5 \pm 7,4$ % і $35,7 \pm 7,4$ % відповідно. Показники демонстрували вірогідне підвищення виживаності пацієнтів порівняно з контрольною групою [15].

Застосування при остеосаркомі високодозової цитостатичної терапії з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ТГСК) демонструє добрі безпосередні результати цього методу, однак відзначається висока токсичність лікування й низькі віддалені результати. Так, у дослідженні J.W. Lee зі співавт., проведеному в Кореї, лікування отримував 41 пацієнт з остеосаркомою кінцівок. Середній вік пацієнтів становив 11,5 року. У 22 % хворих були метастази в легенях, у 5 % — у кістки. Усі пацієнти отримували хіміотерапію препаратами цисплатин, доксорубіцин, метотрексат. 5-річна загальна й безре-

цидивна виживаність становила 72,6 і 55,9 % відповідно. Але при цьому 17 (41,5 %) хворих мали ознаки прогресування захворювання під час проходження лікування або рецидив захворювання після закінчення лікування. 4 з цих пацієнтів була проведена високодозова хіміотерапія з ауто-ТГСК, у результаті якої 3 залишилися живими й перебували в повній ремісії (двоє — понад 2,5 року) [9].

Слід зазначити, що роль високодозового метотрексату була поставлена під сумнів у пацієнтів старше від 40 років, оскільки вони мають гірший прогноз, ніж діти. Так, 5-річні показники виживаності в пацієнтів у віковій групі від 0 до 24 становлять 62 %, у віковій групі 25–59 років — 59 %, у віковій групі 60–85 років — 24 %. Оптимальний режим хіміотерапії для двох останніх вікових категорій не встановлено, але рекомендується застосування доксорубіцину й цисплатину (доксорубіцин 25 мг/м², дні 1–3, цисплатин 100 мг/м², день 1; кожні 3 тижні; 6 циклів) [8].

Дослідження N.M. Vailati et al. було присвячено порівняльному аналізу застосування двох режимів неoad'ювантної цитостатичної терапії: доксорубіцину й цисплатину в старшій віковій категорії пацієнтів (1-ша група з 16 пацієнтів із середнім віком 35,0 ± 12,1 року) і комбінації цисплатину, доксорубіцину й високодозового метотрексату в більш молодій віковій групі пацієнтів (2-га група з 10 пацієнтів із середнім віком 18,9 ± 2,1 року). Автори оцінювали токсичність проведеного лікування, а також загальну й безрецидивну виживаність. Дослідження показало, що в групі 2 було діагностовано більше випадків тромбоцитопенії 3–4-го ступеня (0 проти 50 %) і мукозитів (0 проти 40 %), тоді як у 1-й групі частіше діагностувалася нейтропенія 3–4-го ступеня (43,7 проти 40 %). У групі 2 спостерігалися два випадки токсичності 5-го ступеня після першого циклу лікування. Безрецидивна виживаність (4,38 ± 0,61 року проти 2,3 ± 0,54 року; P = 0,228) і загальна виживаність (4,70 ± 0,56 року проти 2,52 ± 0,57 року; P = 0,107) статистично не розрізнялися, але продемонстрували тенденцію до кращих результатів у групі 1. 4-річна виживаність становила 65,6 і 32,8 % для пацієнтів 1-ї і 2-ї груп відповідно. Автори дійшли висновку, що застосування високих доз метотрексату корелювало з більш тяжкою і летальною токсичністю лікування і суттєво не впливало на його ефективність [24].

Отже, можливість застосування високих доз метотрексату у віковій категорії хворих залишається не вирішеною у зв'язку з вираженою токсичністю лікування, але, тим не менше, метотрексатвмісні режими можуть бути розумним стандартом за умови, що пацієнти зможуть перенести запропоноване лікування. У цьому випадку варіантом терапії може бути п'ятитижневий цикл цисплатину (100 мг/м² на 1-й день) і доксорубіцину (25 мг/м², 1–3-й день), а потім дві тижневі дози метотрексату (від 6 до 12 г/м² з додаванням лейковорину), що вводяться в неoad'ювантному режимі, і три — в ад'ювантному режимі. Слід зазначити, що в пацієнтів старше від 60 років може знадобитися зниження дози препаратів, що вводяться, під ретельним моніторингом функції нирок, для запобігання необоротній нирковій недостатності [8].

Bin Zhang et al. провели порівняльний аналіз ефективності й безпеки застосування комбінації високих доз метотрексату, доксорубіцину, цисплатину й іфосфаміду при лікуванні остеосаркоми на основі даних PubMed, Cochrane Library і Embase. Автори провели пошук і аналіз всіх досліджень, опублікованих з моменту створення цих баз даних і по 13 липня 2019 року, з використанням програмного забезпечення R 3.3.2 і STATA 41.0 [24].

Результати метааналізу переконливо показали, що схема MAPI (метотрексат + адриаміцин + цисплатин + іфосфамід) показала свою перевагу серед усіх хіміотерапевтичних режимів у лікуванні остеосаркоми і за ефективністю, і за безпекою, за нею за значущістю йде схема MAP (метотрексат + адриаміцин + цисплатин), схема AP (адриаміцин + цисплатин) була визнана найменш ефективною, але найбільш безпечною в лікуванні даного захворювання. Отже, схема MACI була рекомендована авторами як найбільш оптимальний вибір у лікуванні остеосаркоми [24].

Первинна дифузна В-клітинна крупноклітинна лімфома центральної нервової системи (ДВККЛ ЦНС) — одна з екстранодальних форм агресивних неходжкінських лімфом, що ізольовано вражає головний і спинний мозок, мозкові оболонки або задню камеру ока і виявляється швидко прогресуючою неврологічною симптоматикою. ДВККЛ ЦНС є самостійною нозологічною одиницею і становить близько 5 % новоутворень ЦНС і 1–2 % — неходжкінських лімфом. Захворювання частіше зустрічається в осіб старше від 60 років, і його частота збільшується з віком в 4 рази інтенсивніше, ніж неходжкінських лімфом у цілому. Прогноз у хворих на ДВККЛ ЦНС залежить від можливості проведення спеціального лікування. Медіана виживання хворих, яким не може бути проведена хіміотерапія, становить 6 тижнів, у пацієнтів, які отримували тільки променеви терапію, — 12 місяців, а при застосуванні найбільш ефективних схем хіміотерапії — до 60 місяців [28].

Застосування ХТ для лікування ДВККЛ ЦНС утруднене наявністю гематоенцефалічного бар'єра й необхідністю забезпечити проникнення цитостатичних препаратів у тканину й оболонки головного і спинного мозку. На даний момент доведено високу ефективність використання високих доз метотрексату, що обумовлена його трифазним плазмовим кліренсом з добрим проникненням через гематоенцефалічний бар'єр [36]. Монохіміотерапія високими дозами метотрексату обговорюється як стандарт лікування ДВККЛ ЦНС, а оптимальною дозою метотрексату в монорежимі вважається 8 г/м² з подальшою редукцією дози залежно від кліренсу креатиніну. У дослідження New Approaches to Brain Therapy були включені 25 пацієнтів із ДВККЛ ЦНС, які як терапію отримували монохіміотерапію метотрексатом 8 мг/м². Частота загальної відповіді на терапію становила 74 %, медіана загальної виживаності — 22,8 місяця, а час без прогресування — 12,8 місяця [29].

Ефективність високих доз метотрексату може бути підвищена за рахунок комбінації його з іншими цитостатичними препаратами, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Так, режим MPV (мето-

трексат + прокарбазин + вінкрисин) + цитарабін + інтратекальне введення метотрексату дозволяє отримати медіану виживання 33 місяці [30]. ПХТ, що включає високі дози метотрексату (5 г/м^2), цитарабін, іфосфамід, вінкрисин, циклофосфамід та інтратекальні інфузії метотрексату й цитарабіну, проведена в 65 пацієнтів з уперше діагностованою ДВККЛ ЦНС (35 пацієнтів були віком понад 60 років), дозволила досягти повної ремісії в 61 % пацієнтів й часткової ремісії — у 10 % пацієнтів. Загальна виживаність становила 50 місяців, але в пацієнтів старше від 60 років вона була значно меншою порівняно з більш молодими пацієнтами (5-річна виживаність — 19 % проти 75 %) [31].

Поєднання хіміотерапії і променевої терапії дозволяє покращити результати лікування ДВККЛ ЦНС. Так, застосування режиму MPV (метотрексат $3,5 \text{ г/м}^2$) + цитарабін (3 г/м^2) з інтратекальним введенням метотрексату й подальшою променевою терапією в дозі 45 Гр дозволяє досягти 94 % повних і часткових ремісій і медіану загальної виживаності 60 місяців [30]. Застосування режиму метотрексат (3 г/м^2)/теніпозид/кармустин з інтратекальними інфузіями метотрексату й цитарабіну з попередньою променевою терапією 40 Гр дозволяє досягти об'єктивної відповіді у 81 % пацієнтів і медіани загального виживання 46 місяців. Однак автори відзначають, що отримані добрі результати лікування поєднані з доволі високою токсичністю терапії, летальністю на рівні 10 %, а також з тим фактом, що пацієнти старше від 65 років з початково поганим прогнозом були виключені з дослідження [32].

Порівняльний аналіз застосування високодозового метотрексату ($3,5 \text{ г/м}^2$) з променевою терапією і комбінації високих доз метотрексату ($3,5 \text{ г/м}^2$) з цитарабіном і променевою терапією продемонстрували більш високу ефективність останнього режиму. Загальний ефект лікування був досягнутий у 40 % пацієнтів першої групи і 69 % хворих другої групи. Частота гематологічної токсичності III–IV ступеня в другій групі була на рівні 92 %, тоді як у першій групі вона становила 15 %. 3-річна виживаність у першій групі — 21 %, у другій групі — 38 %, безрецидивна виживаність становила 32 і 46 % відповідно [33].

Як ще один варіант індукційної терапії застосовувався курс ПХТ, що складається з введення метотрексату в дозі 3 г/м^2 в 1, 10 і 20-й дні і темозоломід у 100 мг/м^2 у 1–5-й день. Пацієнтів, які досягли повної або часткової ремісії, переводили на закріплюючу терапію, яка включала до 5 щомісячних введень метотрексату в дозі 3 г/м^2 у 1-й день і темозоломід у дозі 100 мг/м^2 у 1–5-й день. Пацієнтам, які не відповідали на дану схему лікування, призначали індивідуальні режими терапії. Серед 23 включених у дослідження пацієнтів у 55 % досягнута повна ремісія, прогресування захворювання зареєстровано в 45 %. Медіана безподійного виживання становила 8 місяців, а медіана загальної виживаності — 35 місяців. Серед ускладнень проведеного лікування нефротоксичність III–IV ступеня виявлена в 13 % пацієнтів, гематотоксичність III–IV ступеня виявлена у 22 % пацієнтів, і 1 пацієнт помер від ускладнень проведеного лікування [35].

Подальший прогрес в лікуванні ДВККЛ ЦНС пов'язаний зі стратегією консолідації високодозової хіміотерапії з подальшою трансплантацією ауто-ТГСК. Дослідження CNS-2015 було присвячено вивченню ефективності хіміотерапії з використанням метотрексату у високих дозах, вінкрисину, прокарбазину й ритуксимабу (R-MPV) з подальшою ауто-ТГСК з режимом кондиціонування ТВС (тіотепа, бусульфан, циклофосфамід). У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів віком від 20 до 52 років (медіана 42 роки). Відповідно до критеріїв прогностичної системи MSKCC 18 (90 %) хворих були віднесені до групи низького ризику і 2 (10 %) хворих — до групи середнього ризику. Усім пацієнтам було проведено 3–5 циклів R-MPV і виконана ауто-ТГСК. Перед початком хіміотерапії, була досягнута повна ремісія, у 5 — часткова ремісія. У пацієнтів з частковою ремісією після ауто-ТГСК вдалося досягти повної ремісії. Усім пацієнтам проводилася підтримуюча терапія темозоломідом протягом 2 років. При медіані спостереження 17 (1–48) місяців 18 пацієнтів живі й знаходяться в ремісії. Автори доходять висновку, що режим R-MPV є ефективним методом лікування хворих із ДВККЛ ЦНС, не супроводжується тяжкою токсичністю, дозволяє досягти високої частоти ремісії, при цьому смертність, пов'язана з лікуванням, у групі хворих, включених у протокол, дорівнювала 0 % [34].

Прогноз при рецидивах пухлини у більшості пацієнтів несприятливий, хоча багато пацієнтів продовжують демонструвати чутливість до високодозової терапії метотрексатом, цитарабіном, прокарбазинном, ломустинном, вінкрисинном [35, 36].

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) є найпоширенішою пухлиною кровотворної тканини в дітей, становлячи 30 % усіх злоякісних пухлин дитячого віку. У пацієнтів молодше за 15 років ГЛЛ діагностується в 75 % випадків усіх гострих лейкозів. Пік захворюваності на ГЛЛ припадає на вік 3–4 роки, потім його частота знижується, і другий підрізок, хоча не настільки істотний, відзначається у віці 50–60 років.

До 60-х років минулого століття ГЛЛ залишався смертельним захворюванням, і більшість дітей вмирали протягом 2 місяців з моменту діагностики захворювання, а хіміопрепарати використовувалися в основному для паліативної терапії. Розробка і застосування комбінації преднізолону й вінкрисину дозволили досягти ремісії в 90 % пацієнтів. Підтримуюча терапія, що включає тривалий прийом 6-меркаптопурину й метотрексату, дозволила збільшити безрецидивну виживаність у більшості хворих до 3–5 років і більше. Про можливість повного лікування від ГЛЛ стали говорити тільки після впровадження третього ключового компонента — лікування, спрямованого на запобігання лейкемічному ураженню ЦНС, що складається з краніального опромінення й інтратекального введення хіміопрепаратів.

Дослідження, проведені BFM-групою (Berlin-Frankfurt-Munster), з узагальнення клінічних даних і визначення стратегічних шляхів вдосконалення протоколів лікування ГЛЛ дозволили, стратифікуючи пацієнтів на групи ризику, створити концепцію ризик-адаптованої терапії і концепцію відстроченої ін-

тенсифікації лікування, а також виділити найбільш ефективні препарати в лікуванні даної патології.

Одним з основних несприятливих факторів при ГЛЛ є ураження ЦНС у зв'язку з обмеженим проникненням хіміопрепаратів через гематоенцефалічний бар'єр. Перші спроби профілактики нейролейкозу з використанням променевої терапії були зроблені в 1973 році D. Pinket (St. Jude Children's Research Hospital). Була показана ефективність краніоспінального опромінення в сумарній осередковій дозі (СОД) 24 Гр для профілактики лейкозного ураження ЦНС. Модифікація методів профілактики нейролейкозу йшла шляхом зниження дози променевої терапії і застосування метотрексату, цитарабіну й преднізолону для інтратекального введення. Комбінована хіміопроменева терапія (СОД 18 Гр) виявилася не менш ефективною, ніж променева терапія СОД 24 Гр, але супроводжувалася меншою кількістю побічних реакцій [37]. Подальші дослідження показали, що ендолумбальне введення метотрексату в дозі 12 мг, цитарабіну 30 мг і преднізолону 10 мг у дітей старше від 3 років вірогідно зменшувало частоту ЦНС-рецидивів і дозволяло знизити нейротоксичні побічні ефекти лікування. Одним з результатів дослідного протоколу CCG-161 стали дані про те, що профілактичне опромінення головного мозку для профілактики нейролейкозу так само ефективно, як і ендолумбальне введення метотрексату в пацієнтів із групи стандартного ризику ГЛЛ [37].

Ще одним принципом успішного лікування ГЛЛ стало положення про необхідність проведення тривалої підтримуючої терапії, спрямованої на максимальну редукцію резидуального лейкозного клону. У дослідженнях *in vitro* було показано синергізм дії 6-меркаптопурину й метотрексату. Ключова роль цього препарату в цьому процесі полягала в полегшенні метаболічної активації 6-меркаптопурину в клітинах. Цей факт пояснює їх подальше спільне застосування в протоколі М на етапі підтримуючої терапії ГЛЛ.

Отже, концепція ризик-адаптованої терапії, що складається з індукції ремісії, консолидації, ранньої інтенсифікації, з обов'язковим проведенням профілактики нейролейкозу й підтримуючою терапією, стала основою всіх існуючих протоколів лікування ГЛЛ у дітей, і практично на всіх етапах лікування знайшов своє застосування високодозовий метотрексат [37].

Серед побічних ефектів у дітей з ГЛЛ, які отримували метотрексат у високих дозах — 1 г/м², був відзначений геморагічний синдром (50 % спостережень), що супроводжується гіпокоагуляцією у всіх коагуляційних тестах, тромбінемією, пригніченням фібринолізу при нормальних показниках фібриногену й антитромбіну III, протеїнів S і C, плазміногену. Отримані дані свідчать про те, що в дітей із ГЛЛ на тлі лікування високодозовим метотрексатом розвивається тромбофілія, обумовлена дефіцитом фізіологічних антикоагулянтів, що є фактором протромбогенного ризику [38].

Отже, терапія високими дозами метотрексату посідає важливе місце в лікуванні низки злоякісних новоутворень, підвищуючи ефективність їх лікування й подовжуючи тривалість життя пацієнтів. Подальший пошук найбільш активних комбінацій метотрексату

з іншими цитостатичними препаратами, підбір найбільш ефективних доз, шляхів введення й підтримуючої терапії, можливо, дозволить розкрити нові потенційні можливості застосування цього препарату.

Список літератури

1. Nevozha D.V., Budzinskaya R., Kan'skaya U., Yagello M., Boratyn'sky Yu. Modern ideas about the mechanism of antineoplastic action of methotrexate and resistance to it. *Pacific Medical Journal*. 2006. № 46. P. 12-16.
2. Pathak A., Purkayastha A., Gupta A., Guleria B., Rathore A. High Dose Methotrexate in Oncological Practice: A review and update on recent trends in administration and management of toxicity. *Acta scientific cancer biology*. 2018. Vol. 2. Is. 9. P. 27-30.
3. Kozminski P., Halik P.K., Chesori R., Gniazdowska E. Overview of dual-acting drug Methotrexate in different Neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21. P. 2-38.
4. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015. 53(4). С. 76-88.
5. Деникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонюк Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018. Т. 5(2). С. 11-21.
6. Solhem O.P., Saeter G., Elomaa I., Alvegard Th.A. The treatment of osteosarcoma: Present trends. *Annals of Oncology*. 1992. 3 (Suppl. 2). P. 7-11.
7. Мачак Г.Н. Современные возможности лекарственной терапии остеосаркомы. *Практическая онкология*. 2010. Т. 11. № 1. С. 31-36.
8. Janeway K.A., Maki R. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. *UpToDate article, literature review current thought: Jan 2018*.
9. Lee J.W., Kim H., Kong H.J. et al. Clinical characteristics and treatment results of pediatric osteosarcoma: the role of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 40. № 4. P. 172-177.
10. Wippel B., Gundle K.R., Dang T. et al. Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. *Cancer Med.* 2019. № 8. P. 111-116.
11. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Capanna R., Fagioli F., Comandone A., Bertulli R., Bisogno G., Palmerini E., Alberghini M., Parafioriti A., Linari A., Picci P., Bacci G. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30. № 17. 2112-2118.
12. Bacci G., Longhi A., Cersari M. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. *Cancer*. 2006. Vol. 106. № 12. P. 2701-2706.
13. Glasser D.B., Lane J.M., Huvoos A.G. et al. Survival, prognosis and therapeutic response in osteosarcoma: the Memorial Hospital Experience. *Cancer*. 1992. Vol. 69. P. 698-708.
14. Van Dalen E.C., Van As J.W., de Camargo B. Methotrexate for high-grade osteosarcoma in children and young adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 11. № 5. CD006325.

15. Anninga J.K., Gelderblom H., Fiocco M. et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment of osteosarcoma: where do we stand. *Eur. J. Cancer*. 2011. Vol. 47. № 16. P. 2431-2445.
16. Савлаев К.Ф. Высокодозная терапия метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2007. № 3–4. С. 41-52.
17. Сенжалова Э.Р., Рыков М.Ю. Лечение детей с остеосаркомой. *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 1. С. 94-102.
18. Athanasou N., Bielack S., De Alava E. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 34
19. Дедков А.Г., Черный В.С., Толстомятов Б.А., Климяк Г.И., Коровин С.И., Паливец А.Ю., Тарасова Т.А. Использование метотрексата в высоких дозах в лечении больных остеогенной саркомой. *Онкология*. 2007. Т. 9. № 4. С. 380-381.
20. Xu M., Xu S.F., Yu X.C. Clinical analysis of osteosarcoma patients treated with high-dose methotrexate-free neoadjuvant chemotherapy. *Curr. Oncol*. 2014 Oct. 21(5). 678-684.
21. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S. Comparison of MAPIE versus MAP in patient with poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet oncology*. 2016. № 17(10). P. 1396-1408.
22. Le Deley M.-C., Guinebretiere J.-M., Gernet J.-C. et al. SFOP OS94: a randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur. J. Cancer*. 2007. Vol. 43(4). P. 752-61.
23. Rosen G. Neoadjuvant Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma: A Model for the Treatment of Other Highly Malignant Neoplasms. *Recent Results in Cancer Research*. 1986. Vol. 103.
24. Negrão M.V., da Silva Rocha L.S., da Motta Girardi D., Feher O. Perioperative chemotherapy with and without high-dose methotrexate in adult osteosarcoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2017. Vol. 28. Issue 8. P. 915-921.
25. Zhang B., Zhang Y., Li R., Li J., Lu X., Zhang Y. The efficacy and safety comparison line chemotherapeutic agents (high-dose methotrexate, doxorubicin, cisplatin, and ifosfamide) for osteosarcoma: a network meta-analysis. *Journal of Orthopedic Surgery and Research*. 2020. 15. 51. P. 2-10.
26. Иванова Н.М., Савлаев К.Ф., Шварова А.В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей. *Детская онкология*. 2006. № 4. С. 30-35.
27. Иванова Н.М. Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология*. № 3.
28. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шмидт А.В., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и методах лечения первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2013. Т. 2. С. 8-21.
29. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 2726-31.
30. Abrey L.E., Yahalom J., DeAngelis L.M. Treatment for primary CNS lymphoma: The Next Step. *J. Clin. Oncol*. 2000. Vol. 12(17). P. 3144-50.
31. Perls H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. Primary central nervous system lymphoma: result of pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 4489-95.
32. Poortmans P.M., Kluijn-Nelemas H.C., Naaxma-Reiche H. et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group phase II trial 20962. *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 4483-88.
33. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2009. Vol. 374(9700). P. 1512-20.
34. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гаврилина О.А., Федорова С.Ю., Губкин А.В., Ковригина А.М., Язык Г.А., Клясова Г.А., Савенко Т.А., Савченко В.Г. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология*. 2019. 64(4). С. 447-461.
35. Крячок И.А., Филоненко Е.С., Куцевой Е.В., Титоренко И.Б., Кадникова Т.В., Алексик Е.М., Мартыничук А.В. Первичные лимфомы ЦНС: от научных исследований к практике. *Клінічна онкологія*. 2012. № 6(2). С. 91-100.
36. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С., Абрамов Д.С., Треценко Г.В., Мякова Н.В. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2017. Т. 12. С. 10-16.
37. Алескерова Г.А. Лечение остроуго лимфобластного лейкоза у детей. *Медицинский совет*. 2016. № 1. С. 172-176.
38. Роцик А.С., Колесникова О.И. Высокие дозы метотрексата и система гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 1–2. С. 287.

Отримано/Received 11.03.2021

Рецензовано/Revised 22.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2021 ■

L.V. Hryvkova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anticancer chemotherapy with high-dose methotrexate

Abstract. The literature review is devoted to the use of high doses of methotrexate in oncology. There is a brief historical overview of the use of methotrexate for the treatment of malignant neoplasms; the main mechanism of its cytotoxic effect on tumor cells, the development of resistance to methotrexate, the main indications for the use of high doses of methotrexate and the main side effects of this treatment are considered. The review details

the results of using high doses of methotrexate in the treatment of patients with osteosarcoma, non-Hodgkin's lymphomas, located mainly in the central nervous system, and acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: methotrexate; high-dose cytotoxic chemotherapy; osteosarcoma; primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma; acute lymphoblastic leukemia; review

УДК 618.19-089.87

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229870>

Білич М.О.

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

Прогностичне та предиктивне значення лімфоплазмоцитарної інфільтрації при раку молочної залози (огляд літератури)

Резюме. *Актуальність.* Рак молочної залози залишається найбільш поширеним видом злоякісного новоутворення серед жіночого населення. З огляду на гетерогенність його підтипів є актуальним розроблення нових біомаркерів для покращення якості діагностики та диференціювання підходу до лікування. Одним із таких показників є рівень лімфоплазмоцитарної інфільтрації в стромі пухлини, що не тільки відображає стан імунної відповіді на канцерогенез, а й має значення при складанні прогнозу щодо виживаності та відповіді на лікування. **Мета дослідження:** проаналізувати та систематизувати дані щодо клінічного значення лімфоплазмоцитарної інфільтрації як прогностичного та предиктивного фактора при кожному підтипі раку молочної залози як при встановленні діагнозу, так і на етапах лікування. **Матеріали та методи.** Проаналізовані та систематизовані наукові публікації, розміщені в наукових базах Medline, Pubmed, Google Scholar за 2010–2020 рр. **Результати.** В первинній пухлині кореляція лімфоплазмоцитарної інфільтрації щодо рівня загальної виживаності для HER2+ та тричі негативного підтипів є позитивною, для люмінальних (ER+, HER2–) — негативною. Предиктивне значення при застосуванні неoad'ювантної терапії доведено тільки для HER2+ та тричі негативного підтипів, проте в контексті таргетної терапії при підтипі HER2+ результати досліджень залишаються суперечливими. Є дані про позитивне значення рівня лімфоплазмоцитарної інфільтрації щодо прогнозу при резидуальній пухлині, однак, з огляду на невелику кількість досліджень та розбіжність їх даних, складно однозначно стверджувати про надійність даного показника в цьому випадку. **Висновки.** Рівень лімфоплазмоцитарної інфільтрації може оцінюватись як прогностичний і предиктивний фактор при раку молочної залози, однак він потребує правильної інтерпретації відповідно до кожного підтипу. Використання даного показника з метою прийняття рішення щодо тактики лікування потребує подальшого вивчення в проспективних дослідженнях.

Ключові слова: рак молочної залози; лімфоплазмоцитарна інфільтрація; прогностичний фактор; предиктивний фактор; огляд

Вступ

Рак молочної залози є гетерогенним захворюванням, кожний підтип якого суттєво відрізняється як за молекулярними, генетичними та гістологічними ознаками, так і за клінічним перебігом. Попри вже існуючі біомаркери, далеко не завжди можна точно скласти прогноз та передбачити наслідки лікування для кожного з підтипів, оскільки вони не дають змоги оцінити взаємодію злоякісних клітин з організмом, що і призводить до похибок в питаннях прогнозу, адже саме характер цієї взаємодії є вирішальним щодо наслідків захворювання. До того ж злоякісний процес вимагає

комплексного підходу, тому залучення якомога більше показників пухлини, що відобразатимуть кожен ланку канцерогенезу, однозначно матиме позитивний ефект.

Доведено, що мікрооточення пухлини чинить вагомий вплив на всі етапи злоякісної трансформації шляхом створення середовища розвитку пухлини, яке може набувати як антиканцерогенних, так і проканцерогенних властивостей. Саме взаємодія зі стромальними клітинами дозволяє злоякісним клітинам набутися всіх ознак злоякісності та впливає на ріст, ангиогенез, інвазивність і метастазування пухлини [1].

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Білич Марія Олегівна, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: mashabilych@gmail.com; контактний тел.: +38 (063) 596 59 30

For correspondence: Mariya Bilych, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: mashabilych@gmail.com; contact phone: +38 (063) 596 59 30

Імунний компонент мікрооточення відображає процес взаємодії злоякісних клітин з імунною системою організму, результатом якої може бути як успішна елімінація ракових клітин, так і розвиток механізмів ухилення цих клітин від імунної відповіді. Вивчення цих процесів не тільки покращило розуміння патогенезу розвитку пухлини, а й продемонструвало зв'язок імунного компонента стромы пухлини з клінічним перебігом, що і було покладено в основу його використання як біомаркера. У результаті робочою групою з імуноонкологічних біомаркерів був розроблений метод визначення рівня лімфоцитозитарної інфільтрації в стромі пухлини [2]. Однак питання інтерпретації цього показника потребує диференційованого підходу, адже в основі кожного підтипу раку молочної залози лежать кардинально різні молекулярні механізми, що обумовлюють відмінності кількісного та якісного складу лімфоцитозитарного інфільтрату для кожного з них.

В даній роботі було розглянуто значення лімфоцитозитарної інфільтрації як прогностичного та предиктивного фактора у клінічній практиці згідно з результатами останніх досліджень.

Методи

Проаналізовані та систематизовані наукові публікації, розміщені в наукометричних базах Medline, Pubmed, Google Scholar за 2010–2020 рр., отримані за ключовими словами «рак молочної залози», «мікрооточення пухлини», «stroma», «пухлина», «лімфоцитозитарна інфільтрація», «прогностичний фактор», «предиктивний фактор».

Результати

Прогностичне значення при первинній пухлині для її підтипів

Для люмінальних А-підтипів (ER+, HER2–) прогностичне та предиктивне значення лімфоцитозитарної інфільтрації (ЛІ) не доведене, оскільки рівень естрогену негативно корелює з рівнем лімфоцитозитарного інфільтрату у стромі пухлини, що і пояснює підвищення рівня ЛІ на 90-ту добу застосування саме інгібітора ароматази, який зменшує концентрацію естрогену [3]. Поясненням цьому може бути як той факт, що люмінальні підтипи є менш імуногенними внаслідок більш низького рівня генетичної нестабільності та невеликої кількості мутацій, так і принципово інший механізм взаємодії з імунними клітинами [4, 5]. До того ж було встановлено, що мутації PI3K в Т-лімфоцитах (CD8) саме люмінальних підтипів мають значення при розвитку резистентності до інгібіторів ароматази, у той час як високий рівень CD8 при HER2+ та тричі негативному підтипах має позитивне прогностичне значення [6]. Однак, попри невисокі рівні ЛІ в люмінальних підтипах, з'являється все більше даних на користь її негативної кореляції з рівнем загальної виживаності [7, 8], натомість низькі рівні ЛІ асоціюються з більш високими рівнями загальної виживаності та виживаності без рецидиву для підтипу ER+HER2– [9].

Для підтипів HER2+ (люмінальний В, нелюмінальний HER2+) ЛІ має прогностичне значення щодо рівня виживаності без рецидиву, що було підтверджено в дослідженнях, у які були залучені пацієнтки із клінічних випробувань, які отримували неоад'ювантну терапію [9]. Позитивна кореляція спостерігалася як з кожним збільшенням ЛІ на 10 %, так і при оцінці даного показника залежно від категорій (низький — 0–10 %, проміжний — 11–59 %, високий — ≥ 60 %). В метааналізі також була доведена позитивна кореляція з кожним збільшенням ЛІ на 10 % щодо рівнів загальної виживаності та виживаності без рецидиву [7].

При тричі негативних підтипах прогностичне значення ЛІ також є визнаним і було доведено як у випадку проведення ад'ювантної терапії (зростання рівня виживаності без рецидиву на 13 %, рівня виживаності без метастазів — на 21 %, рівня загальної виживаності — на 21 % з кожним збільшенням ЛІ на 10 %; для лімфоцит-предомінантної форми (ЛІ > 50 %) дані показники становили 71, 84 та 96 % відповідно) [10], так і при неоад'ювантній терапії [9]. До того ж пацієнтки з ранніми стадіями тричі негативного підтипу (I стадія згідно з класифікацією AJCC 8-го видання), яким було проведене тільки оперативне втручання та/або радіотерапія з ЛІ ≥ 30 %, не потребують системної терапії і при цьому мають показники рівня виживаності без рецидиву 91 %, виживаності без метастазів — 95 %, загальної виживаності — 98 %; але потрібно враховувати, що у вибірку дослідження увійшли пацієнтки, середній вік яких становив 64 роки [11]. На основі цих даних було проведене дослідження на вибірці пацієнок з середнім віком 35 років (I стадія, не отримували системну терапію), в якому так само було продемонстровано, що при ЛІ > 30 % та < 75 % 10-річна виживаність становила 86 %, виживаність без метастазів — 84 %, а при рівнях ЛІ > 75 % ці показники становили 95 і 98 % відповідно [12]. Також при порівнянні ефективності протоколів ТАС (доцетаксел, доксорубіцин, циклофосфамід) та ddAC (доксорубіцин, циклофосфамід) як ад'ювантної терапії у проспективному дослідженні було продемонстровано, що додавання доцетакселу є ефективним лише при ЛІ > 20 % [13].

Предиктивне значення при неоад'ювантній терапії для HER2+ та тричі негативного підтипу

Високі рівні ЛІ корелюють з досягненням повної патологічної відповіді (pCR) на неоад'ювантну терапію при HER2+ та тричі негативному підтипах незалежно від протоколу лікування як безперервний показник (при кожному зростанні ЛІ на 10 %) [7], так і залежно від категорій (низький — 0–10 %, проміжний — 11–59 %, високий — ≥ 60 %) [9]. Однак потрібно враховувати чутливість предиктивного значення ЛІ для цих двох підтипів, оскільки було встановлено, що при тричі негативному підтипі пороговим значенням для позитивної кореляції можна вважати ЛІ ≥ 30 %, в той час як для підтипу HER2+ — ≥ 50 % [14]. Також дані іншого метааналізу свідчать про позитивну кореляцію ЛІ та ефективність неоад'ювантної терапії для підтипу HER2+ тільки при ЛІ ≥ 60 %, на що вказує той факт,

що після виключення дослідження, в якому за високий рівень ЛІ було прийнято $\geq 30\%$, дані стали більш гомогенними та статистично значущими [15].

Лімфоплазмозитарна інфільтрація як спосіб персоналізації таргетної терапії при підтипі HER2+

Основною причиною суперечливості даних щодо використання ЛІ як показника при індивідуальному підході є значна варіабельність порогових значень у кожному дослідженні. Так, у проспективному рандомізованому дослідженні щодо ефективності трьох протоколів неoad'ювантної терапії (хіміотерапія в комбінації або з трастузумабом, або з лапатинібом, або з ними обома) рівень досягнення pCR був значно вищим при ЛІ $> 5\%$ незалежно від протоколу [16], а при ретроспективній оцінці вибірки з ЛІ $< 10\%$ трастузумаб як засіб неoad'ювантної терапії не був ефективним, і при порівнянні неoad'ювантної терапії з трастузумабом та без нього рівень pCR становив 20,0 і 20,3 % відповідно [17]. Проте в іншому проспективному рандомізованому дослідженні щодо ефективності трьох протоколів неoad'ювантної терапії (хіміотерапія на основі антрацикліну з трастузумабом, пертузумабом одночасно чи послідовно або хіміотерапія на основі карбоплатину з пертузумабом одночасно) не було встановлено кореляції частоти досягнення pCR для жодної з чотирьох категорій ЛІ (≤ 7 , 7–14, 15–32, $\geq 33\%$) незалежно від протоколу лікування [18].

У дослідженні щодо ефективності застосування як неoad'ювантної терапії трастузумабу та лапатинібу без хіміотерапії предиктивне значення ЛІ було доведено тільки у випадку оцінки його на 15-й день терапії зі збільшенням рівня досягнення повної патологічної відповіді на 4 % з кожним збільшенням ЛІ на 1 % на 15-й день [19]. Ці результати є досить обґрунтованими, адже ефективність таргетних препаратів частково пояснюється тим, що вони здатні модулювати імунну відповідь на пухлину, сприяючи кращому розпізнаванню її імунними клітинами, які надалі проявляють антиканцерогенні властивості [20].

У проспективному рандомізованому дослідженні при ад'ювантній терапії трастузумабу у комбінації з хіміотерапією був ефективним лише при ЛІ $\geq 50\%$, в той час як пацієнти з ЛІ $\geq 50\%$ у контрольній групі мали гірший прогноз, ніж пацієнти з нижчими рівнями ЛІ в тій же групі [21]. Також, згідно з результатами оцінки ЛІ у вибірці з рандомізованого дослідження щодо порівняння ефективності короткого (9 тижнів) та довгого (1 рік) протоколів хіміотерапії з трастузумабом як ад'ювантної терапії, було встановлено, що при ЛІ $> 20\%$ рівень виживаності без метастазів для короткого та довгого протоколів становив 97,6 і 93,7 % відповідно, тоді як для ЛІ $< 20\%$ дані показники становили 88,8 і 93,3 % відповідно [22].

Прогностичне значення при резидуальній пухлині для всіх підтипів

Якісний та кількісний склад імунного інфільтрату стромы пухлини перед проведенням неoad'ювантної

терапії та після нього відрізняється, тому у випадку персистенції злоякісних клітин після проведеної неoad'ювантної терапії доцільним є повторне визначення ЛІ. Так, при комбінованій оцінці RCB та ЛІ рівень виживаності без рецидивів при наявності ЛІ в резидуальній пухлині був вищим для усіх підтипів (люмінальний, HER2+, тричі негативний) [23]. Однак також було встановлено, що для підтипу HER2+ ЛІ $> 25\%$ свідчить про агресивний перебіг [24], а для тричі негативного підтипу при ЛІ $> 60\%$ рівень виживаності становив 91 проти 55 % при рівні ЛІ $< 60\%$ [25].

З огляду на те, що резидуальна пухлина морфологічно відрізняється від первинної, були розроблені модифіковані рекомендації щодо визначення ЛІ саме в залишковій пухлині [26], і при дослідженні ЛІ згідно з цими рекомендаціями прогностичне значення для різних класів RCB (residual cancer burden) тричі негативного підтипу було встановлено тільки для RCB II класу [27].

Обговорення

Попри велику кількість досліджень, лімфоплазмозитарна інфільтрація як біомаркер може бути застосована лише в обмежених випадках. Позитивна кореляція щодо загального прогнозу однозначно доведена для HER2+ (люмінальний B, нелюмінальний HER2+) та тричі негативного підтипів, в той час як для люмінальних A-підтипів з огляду на невелику кількість досліджень не можна зробити загальний висновок. Щодо предиктивного значення, то попри наявність переконливої інформації численних досліджень, згідно з результатами опитування в рамках Сент-Галенського консенсусу, 90 % спеціалістів не готові приймати рішення щодо відміни хіміотерапії на основі високих показників ЛІ [28].

Також потрібно враховувати, що результати досліджень щодо значення ЛІ при підтипах HER2+ та при резидуальній пухлині для всіх підтипів є досить неоднозначними та суперечливими, і цьому можна знайти не одне пояснення.

По-перше, слід наголосити, що в кожному дослідженні ступінь позитивної кореляції для підтипів HER2+ є нижчим порівняно з тричі негативним підтипом. В усіх дослідженнях в результатах щодо підтипу HER2+ враховувалися як люмінальні B (ER+, HER2+), так і нелюмінальні (ER–, HER2+) пухлини, чим і пояснюються нижчий ступінь кореляції та необхідність встановлення вищих порогових значень у контексті предиктивного значення ЛІ для підтипу HER2+. Ці дані підтверджують той факт, що характер імунної відповіді при наявності естрогену принципово інший, і це стосується не лише меншої імуногенності люмінальних A-підтипів, а й того, що одні й ті ж типи імунних клітин мають різноспрямовану дію залежно від наявності або відсутності естрогену [5, 6, 29]. Таким чином, при встановленні прогностичного та предиктивного значення ЛІ для HER2+-підтипів внаслідок наявності підтипу ER+HER2+ складно однозначно стверджувати про ступінь кореляції, адже в результаті накладається імунна відповідь, що є характерною лише при наявності естрогену. Досліджень, які б оцінювали

ЛІ як біомаркер тільки для ER–HER2+–підтипів, не проводилось.

По-друге, рівень ЛІ у стромі пухлини не дає змогу оцінити якісний склад інфільтрату, що є головним недоліком даного показника, адже імунні клітини формують середовище, в якому відбувається процес злоякісної трансформації, і співвідношення цих клітин з про- та антиканцерогенними властивостями є вирішальним для характеру перебігу пухлинного процесу [29–32]. Більше того, імунна відповідь є динамічним процесом, і на різних етапах канцерогенезу одна й та ж клітина може переходити в різні функціональні стани, від чого буде залежати інтенсивність росту та розвитку пухлини. Розбіжність результатів щодо використання показників ЛІ при виборі тактики таргетної терапії для підтипу HER2+ може бути пояснена не лише наслідками впливу естрогену, а й гетерогенністю якісного складу інфільтрату в кожній окремій пухлині. Крім того, як вже було зазначено, ефективність таргетних препаратів частково обумовлена їх здатністю модулювати імунну відповідь [20]. Наприклад, внаслідок стимуляції злоякісних клітин саме CD4+ Т-лімфоцитами вдалося покращити відповідь на трастузумаб [33], тому визначення саме якісного складу імунних клітин перед початком проведення терапії однозначно покращило б предиктивне значення ЛІ для цих препаратів.

Щодо резидуальної пухлини, потрібно враховувати, що будь-який тип неoad'ювантної терапії модулює імунну відповідь на пухлину [34–36], та у випадку неповної елімінації злоякісних клітин якісний склад інфільтрату може відрізнятись в кожному конкретному випадку, що і спричинює його неоднозначне прогностичне значення при кількісній оцінці. До того ж з огляду на гетерогенність механізму імунної відповіді при кожному підтипі дане питання ще більше ускладнюється [37, 38].

Висновки

Рівень лімфоплазмодитарної інфільтрації при раку молочної залози є незалежним від інших біомаркерів показником, але потрібно враховувати, що його прогностичне та предиктивне значення залежить від молекулярного підтипу пухлини.

Визначення імунофенотипу стромы пухлини суттєво покращить точність оцінки імунної відповіді; метод кількісної оцінки лімфоплазмодитарного інфільтрату більш простий у виконанні, не потребує додаткових витрат, має встановлені клініко-морфологічні паралелі. Використання даного показника при прийнятті рішення щодо доцільності проведення хіміотерапії потребує більшої кількості переконливих результатів проспективних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Annaratone L., Cascardi E., Vissio E. et al. *The Multifaceted Nature of Tumor Microenvironment in Breast Carcinomas. Pathobiology.* 2020. № 87(suppl. 2). P. 125–42. DOI: 10.1159/000507055.

2. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. *The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. Ann. Oncol.* 2015. № 26(2). P. 259–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.

3. Dannenfelser R., Nome M., Tahiri A. et al. *Data-driven analysis of immune infiltrate in a large cohort of breast cancer and its association with disease progression, ER activity, and genomic complexity. Oncotarget.* 2017. № 8(34). P. 57121–33. DOI: 10.18632/oncotarget.19078.

4. Dieci M.V., Griguolo G., Miglietta F., Guarneri V. *The immune system and hormone-receptor positive breast cancer: Is it really a dead end? Cancer Treat. Rev. [Internet].* 2016. № 46. P. 9–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.011>

5. Millar E., Browne L., Slapetova I. et al. *Tils immunophenotype in breast cancer predicts local failure and overall survival: Analysis in a large radiotherapy trial with long-term follow-up. Cancers (Basel).* 2020. № 12(9). P. 1–15. DOI: 10.3390/cancers12092365.

6. Sobral-Leite M., Salomon I., Opdam M. et al. *Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes. Breast Cancer Res.* 2019. № 21(1). P. 1–12. DOI: 10.1186/s13058-019-1176-2.

7. Gao Z., Li C., Liu M., Jiang J. *Predictive and Prognostic Role of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Patients With Different Molecular Subtypes: a Meta-Analysis.* 2020. P. 1–14. DOI: 10.21203/rs.3.rs-42520/v1.

8. Tsang J.Y.S., Hui S.W., Ni Y.B. et al. *Lymphocytic infiltrate is associated with favorable biomarkers profile in HER2-overexpressing breast cancers and adverse biomarker profile in ER-positive breast cancers. Breast Cancer Res. Treat.* 2014. № 143(1). P. 1–9. DOI: 10.1007/s10549-013-2781-x

9. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S. et al. *Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol.* 2018. № 19(1). P. 40–50. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30904-X.

10. Pruneri G., Vingiani A., Bagnardi V. et al. *Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. Ann. Oncol.* 2016. № 27(2). P. 249–56. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv571>

11. Park J.H., Jonas S.F., Bataillon G. et al. *Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. Ann. Oncol.* 2019. № 30(12). P. 1941–9. DOI: 10.1093/annonc/mdz395.

12. De Jong V.M.T., Wang Y., Opdam M. et al. *Breast cancer, early stage 1590. Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment; by the PARADIGM study group.* 2020 [cited 2020 Dec 7]. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.281>

13. van Rossum A.G.J., Hoogstraat M., Opdam M. et al. *Tumor infiltrating lymphocytes predict benefit from TAC but not from ddAC in triple negative breast cancer in the randomized MATADOR trial (BOOG 2004-04). Ann. Oncol.* 2018. № 29(October). viii60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy270.186>

14. He L., Wang Y., Wu Q. et al. *Association between levels of tumor-infiltrating lymphocytes in different subtypes of primary breast tumors and prognostic outcomes: A meta-analysis. BMC Womens Health.* 2020. № 20(1). P. 1–11. DOI: 10.1186/s12905-020-01038-x.

15. Solinas C., Ceppi M., Lambertini M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2017. № 57. P. 8-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.005>
16. Salgado R., Denkert C., Campbell C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: A secondary analysis of the Neo-ALTTO trial. *JAMA Oncol.* 2015. № 1(4). P. 448-55. DOI: 10.1093/annonc/mdu450.
17. Liu S., Mou E., Zeng S. et al. Therapeutic effect of trastuzumab in neoadjuvant-treated her2-positive breast cancer with low infiltrating level of tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Manag. Res.* 2020. № 12. P. 3145-53. DOI: 10.2147/CMAR.S248071.
18. Ignatiadis M., Van Den Eynden G., Roberto S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients receiving trastuzumab/pertuzumab-based chemotherapy: A TRYPHAENA Substudy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019. № 111(1). P. 69-77. DOI: 10.1093/jnci/djy076.
19. Nuciforo P., Pascual T., Cortés J. et al. A predictive model of pathologic response based on tumor cellularity and tumor-infiltrating lymphocytes (CelTIL) in HER2-positive breast cancer treated with chemo-free dual HER2 blockade. *Ann. Oncol.* 2018 Jan 1. № 29(1). P. 170-7. DOI:10.1093/annonc/mdx647.
20. Griguolo G., Pascual T., Dieci M.V., Guarneri V., Prat A. Interaction of host immunity with HER2-targeted treatment and tumor heterogeneity in HER2-positive breast cancer. *J. Immunother. Cancer.* 2019. № 7(1). P. 1-14. DOI: 10.1186/s40425-019-0548-6.
21. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Ann. Oncol.* 2014. № 25(8). P. 1544-50. DOI: 10.1093/annonc/mdu112.
22. Dieci M.V., Conte P., Bisagni G. et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann. Oncol.* 2019. № 30(3). P. 418-23. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz007>
23. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W. et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer.* 2017. № 17(1). P. 1-10. DOI: 10.1186/s12885-017-3927-8.
24. Hamy A.S., Pierga J.Y., Sabaila A. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer. *Ann. Oncol.* 2017. № 28(9). P. 2233-40. DOI: 10.1093/annonc/mdx309.
25. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. *Ann. Oncol.* 2014. № 25(3). P. 611-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt556>
26. Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Bre. *Semin. Cancer Biol.* 2018. № 52(October). P. 16-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003>
27. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V. et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2019. № 30(2). P. 236-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy547>
28. Balic M., Thomssen C., Würstlein R., Gnant M., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care.* 2019. № 14(2). P. 103-10. DOI: 10.1159/000499931.
29. Glajcar A., Szpor J., Hodorowicz-Zaniewska D., Tyrak K.E., Okoń K. The composition of T cell infiltrates varies in primary invasive breast cancer of different molecular subtypes as well as according to tumor size and nodal status. *Virchows Arch.* 2019. № 475(1). P. 13-23. DOI: 10.1007/s00428-019-02568-y.
30. Bates J.P., Derakhshandeh R., Jones L., Webb T.J. Mechanisms of immune evasion in breast cancer. *BMC Cancer.* 2018. № 18(1). P. 1-14. DOI: 10.1186/s12885-018-4441-3.
31. Glajcar A., Szpor J., Pacek A., Tyrak K.E., Chan F., Streb J., Hodorowicz-Zaniewska D., Okoń K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment. *Virchows Arch.* 2017. № 470(5). P. 505-15. DOI: 10.1007/s00428-017-2103-5.
32. Shen M., Wang J., Ren X. New insights into tumor-infiltrating B lymphocytes in breast cancer: Clinical impacts and regulatory mechanisms. *Front. Immunol.* 2018. № 9(Mar). P. 1-8.
33. Song P.N., Mansur A., Dugger K.J., Davis T.R., Howard G., Yankeelov T.E., Sorace A.G. CD4 T-cell immune stimulation of HER2 + breast cancer cells alters response to trastuzumab in vitro. *Cancer Cell. Int.* 2020. № 20(1). P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01625-w>
34. Ahn S., Chung Y.R., Seo A.N., Kim M., Woo J.W., Park S.Y. Changes and prognostic values of tumor-infiltrating lymphocyte subsets after primary systemic therapy in breast cancer. *PLoS One.* 2020. № 15(5). P. 1-14. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233037>
35. Kaewkangsan V., Verma C., Eremin J.M., Cowley G., Ilyas M., Eremin O. Crucial Contributions by T Lymphocytes (Effector, Regulatory, and Checkpoint Inhibitor) and Cytokines (TH1, TH2, and TH17) to a Pathological Complete Response Induced by Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *J. Immunol. Res.* 2016. № 2016. P. 4-7. DOI: 10.1155/2016/4757405
36. Kim R., Kawai A., Wakisaka M. et al. Immune factors associated with the pathological and therapeutic effects of preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Transl. Oncol.* 2021. № 14(1). P. 100927. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100927>
37. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res.* 2015. № 17(1). P. 1-13. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0632-x>
38. Goto W., Kashiwagi S., Asano Y. et al. Predictive value of improvement in the immune tumour microenvironment in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open.* 2018. № 3(6). P. 1-10. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000305.

Отримано/Received 13.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2021 ■

M.O. Bilych
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer (literature review)

Abstract. Background. Breast cancer is the leading cancer type in women. Improvement in its management requires a continuous investigation of new tools for diagnosis and treatment. Biomarkers for breast cancer remain a field of great interest, despite existing knowledge. Extensive research recognizes the critical role played by tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in terms of prognosis and prediction, but much uncertainty still exists about the application of this biomarker in clinical practice. Thus, the purpose of this paper is to review recent researches about the role of TILs as a prognostic and predictive factor in the clinical management of breast cancer subtypes. **Materials and methods.** Eligible studies from *Medline*, *Pubmed*, *Google Scholar* (2010–2020) databases were analyzed and retrieved. **Results.** For primary tumors, a positive correlation was found between TILs and survival prognosis for HER2+ and TNBC

subtypes, while for luminal subtypes it was a negative correlation. The predictive value of TILs in the neoadjuvant setting is established for HER2+, TNBC subtypes. In the case of using TILs as a predictive factor for HER2-targeted therapy, it remains a concern due to controversial data. For residual tumor, it is growing body of evidence about the positive correlation of TILs and prognosis for all subtypes, but data are limited. **Conclusions.** TILs were found to have prognostic and predictive value. However, due to the heterogeneity of breast cancer subtypes, TILs as a biomarker should be interpreted with caution. Further studies need to be carried out to determine the validity of making a clinical decision based on TILs count.

Keywords: breast cancer; tumor infiltrating lymphocytes; predictive factor; prognostic factor; review

ТРИМАЙ У ШОРАХ ПРОГРЕСУВАННЯ

Соматулін Аутожель 120 мг має показання для лікування гастроентеро-панкреатичних нейроендокринних пухлин (ГЕП-НЕП) 1-го і 2-го ступеня (Ki-67 до 10 %) у дорослих пацієнтів із місцево-поширеним або метастазуючим типом захворювання¹



Соматулін Аутожель 120 мг, що застосовується як протипухлинна терапія 1-ї лінії, здатний **значно поліпшити перебіг захворювання²**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг

Склад: діюча речовина: lanreotide; 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 60 мг, або 90 мг, або 120 мг; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення. Для глибокого підшкірного введення. **Фармакотерапевтична група.** Гормони, що уповільнюють ріст. **Код АТХ** H01C B03. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування клінічних симптомів карциноідних пухлин. Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10 %) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах. **Протипоказання.** Гіперчутливість до соматостатину або споріднених пептидів, а також до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETs) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10 %) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах. Рекомендована доза становить одну ін'єкцію лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг кожні 28 днів. Лікування лікарським засобом Соматулін Аутожель слід продовжити стільки, скільки необхідно для контролю над пухлиною. **Побічні реакції.** Під час проведення клінічних досліджень було зафіксовано побічні реакції у пацієнтів, що хворіють на акромегалію та GEP-NETs. Побічні реакції подано відповідно до такої класифікації: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Найбільш частими побічними реакціями після лікування ланреотидом є порушення з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше діарея, біль у животі, зазвичай легкі або помірні та тимчасового характеру), жовчочкам'яна хвороба (найчастіше безсимптомна) та реакції в місці введення (біль, вузлики, затвердіння). Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від +2 до +8 °C в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Для негайного використання після відкриття пакетика. **Упаковка.** По 1 попередньо наповненому шприцу для одноразового використання місткістю 0,5 мл з автоматичною захисною системою, 1 голкою (1,2x20 мм) в захисному пластиковому ковпачку у багатошаровому пакетіку в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH).

1. Соматулін Аутожель 120 мг. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Режим доступу: <http://www.driz.com.ua/>
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

Представництво «Іпсен Фарма»
Україна, 01004, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua

Реєстраційне посвідчення № UA/13432/01/01
SOM-UA-000253

 **IPSEN**
Innovation for patient care



Соматулін Аутожель
ланреотид

УДК 616.37-006.48-079.4-078.33-091.8

Сучасні стандарти діагностики й лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози

За останні 30 років поширеність нейроендокринних пухлин (НЕП) збільшилась у 5 разів. Сьогодні у світі їх кількість становить 7 випадків на 100 000 населення, посідаючи 2-ге місце за частотою серед усіх пухлин шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Нерідко діагноз нейроендокринної пухлини встановлюється на пізніх стадіях, тому поширеність НЕП при автопсії вища за частоту верифікованих діагнозів за життя пацієнтів. Серед НЕП шлунково-кишкового тракту пухлини тонкої кишки становлять 35–50 %, прямої — 5–23 %, товстої кишки — 19 %; нейроендокринні пухлини підшлункової залози (ПЗ) — 8 % від усіх пухлин ПЗ. Усе НЕП мають біологічний потенціал злоякісності, при цьому їх клінічний перебіг може варіювати від повільного до швидкопрогресуючого високоагресивного варіанта захворювання.

10 листопада 2020 р. відбулася четверта науково-практична конференція (у форматі дистанційного вебінару) «Всесвітній день боротьби з нейроендокринними пухлинами».



З доповіддю «Гастроентеропанкреатичні нейроендокринні пухлини» виступив доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти Олексій Олексійович Ковальов.

Орфанними вважаються пухлини, частота яких становить 5 на 100 000 населення. З них на НЕП припадає до 20 % від числа всіх пухлин. Щорічно в Європі НЕП діагностуються в 400 000 осіб, 250 000 хворих щорічно помирають.

Перші описи пухлин тонкого кишечника, що не проростають у м'язовий шар («початковий рак»), датуються 1867 роком. У 1888 році було введено поняття карциноїдного синдрому, що клінічно проявляється

задишкою, астмою, діареєю під час і після прийому їжі, менорагією. Пізніше встановлено, що карциноїдні пухлини належать до нейроендокринних пухлин, походять з ентерохромафінних клітин і мають здатність до метастазування.

У 1938 році Фрідріх Фейртер запропонував концепцію дифузного нейроендокринного органа, згідно з якою ендокринна система людини представлена не тільки компактними епітеліальними клітинами, але й розсіяними по всьому організмі біологічно активними клітинами Кульчицького, кожна з яких може стати джерелом карциноїдної пухлини. На сьогодні відомо, що дифузна нейроендокринна система включає 40 різних типів клітин, що продукують поліпептидні гормони. Хромогранін А належить до родини нейроендокринних білків, синтезованих хромафінними клітинами мозкової речовини надниркових залоз, ендокринними клітинами шлунка й підшлункової залози. Підвищення в плазмі крові рівня хромограніну А вважається біохімічним доказом наявності НЕП. Рівень хромограніну понад 5000 мкг/л — незалежний предиктор короткого виживання при нейроендокринній пухлині. Серотонін синтезується ентерохромафінними клітинами тонкої кишки, рідше — легенів і підшлункової залози. Серотонін відповідає за симптоми карциноїдного синдрому, бере участь у регуляції болю, тривоги, депресії, відіграє ключову роль у розвитку перитонеального й серцевого фіброзу (карциноїдної хвороби серця). Згідно з чинною класифікацією карциноїдними повинні називатися тільки ті пухлини, що секретують серотонін і проявляються карциноїдним синдромом.

Як правило, клінічні симптоми секретуючих пухлин виникають після появи метастазів у печінку й проявляються болем, нудотою, блюванням, втратою ваги, жовтяницею. Також симптоми залежать від секретуючої активності клітин, що виробляють інсулін, гастрин, глюкагон, паратиреоїдний гормон, серотонін, кальцитонін. Діагностика таких пухлин зазвичай складна, вона запізнюється, що пояснюється різноманітною анатомічною локалізацією і високою частотою «малих» уражень. У 50 % пацієнтів пухлини симптомні (припливи, рідкі випорожнення, здуття, болі в

животі й грудній клітці), у 50 % — афункціональні. До непухлинних проявів НЕП належать симптоми дистантного фіброзу клапанів правих відділів серця, мезентеріальних судин, стеноз і оклюзії клубових артерій, стеноз брижових артерій, виразкова хвороба, ураження кісток скелета.

У 50 % випадків причиною карциноїдного синдрому є нейроендокринна пухлина тонкого кишечника. Такі пухлини мають невеликі розміри, розташовуються в підслизовому шарі біля брижового краю кишки, тому виявляти їх складно. Клінічно на перший план виходять симптоми карциноїдного синдрому: фіброз заочеревинного простору, контрактура й фіксація брижі тонкого кишечника, кишкова непрохідність, компресія горизонтальної гілки дванадцятипалої кишки, фіброз брижових судин, венозний застій та ішемія кишечника, фіброз сечоводу й гідронефроз, ураження правих відділів серця, метастатичне ураження яєчників, молочних залоз, печінки. При паліативному лікуванні проводять економну резекцію кишечника (ризик рецидиву й необхідність повторних резекцій), видалення мезентеріальних метастазів, артеріоліз черевних судин і резекцію печінки.

Виділяють п'ять підтипів нейроендокринних пухлин:

— 1-й підтип — добре диференційовані нейроендокринні пухлини (NET);

— 2-й підтип — нейроендокринні карциноми (NEC);

— 3-й підтип — парагангліоми;

— 4-й підтип — дрібноклітинний рак легені з нейроендокринною диференціацією;

— 5-й підтип — нейроендокринне трансдиференціювання пухлинних клітин (перетворення недрібноклітинного раку легені на дрібноклітинний або перетворення аденокарциноми передміхурової залози на дрібноклітинну карциному з нейроендокринним диференціюванням).

Усі NET і NEC мають злоякісний потенціал, але їх біологічна поведінка відрізняється. Вживання пацієнтів залежить від стадії TNM, локалізації пухлини і її градації — G₁, G₂, G₃. Є чітка кореляція між категорією G, імуногістохімічним маркером Ki-67 (індексом проліферації) і виживаністю пацієнтів. Краща виживаність відзначається при НЕП G₁ і G₂, найгірша — при НЕП з градацією G₃.

Для планування лікування необхідно визначити локалізацію первинної пухлини й виявити гематогенні метастази. Діагностична цінність методу ультразвукового дослідження (УЗД) для виявлення метастазів печінки становить не більше ніж 40 %, позитронної емісійної томографії (ПЕТ)/комп'ютерної томографії (КТ) — до 95 %. За наявності метастатичного процесу важливо виявити позапечінкове поширення, оцінити метаболічну активність пухлини (функціуюча/нефункціуюча), рівень сироваткових маркерів, метастатичний індекс Ki-67, спорадичний або спадковий характер НЕП.

Неінвазивним діагностичним біомаркером нейроендокринних гастроентеропанкреатичних і бронхолегеневих пухлин є сироватковий хромогранін, а також використовується молекулярний NETest, що дозволяє визначити експресію 51 гена нейроендокринних пухлин в 1 мл периферичної крові. За допомогою тесту можна оцінити повноту хірургічної резекції, нейроендокринний статус захворювання (стабільний/прогресуючий), виявити залишкову пухлинну хворобу й визначити відповідь на терапію аналогами соматостатину. Чутливість і специфічність NETest у 4–10 разів вища, ніж визначення рівня хромограніну А.

Радикальне видалення первинної НЕП не тільки зупиняє ріст злоякісної пухлини, але й позбавляє



Зігфрід Оберндорфер, який у 1907 році вперше застосував термін *karzinoide* (доброякісний рак)



Н.К. Кульчицький, який описав нейроендокринні клітини тонкого кишечника

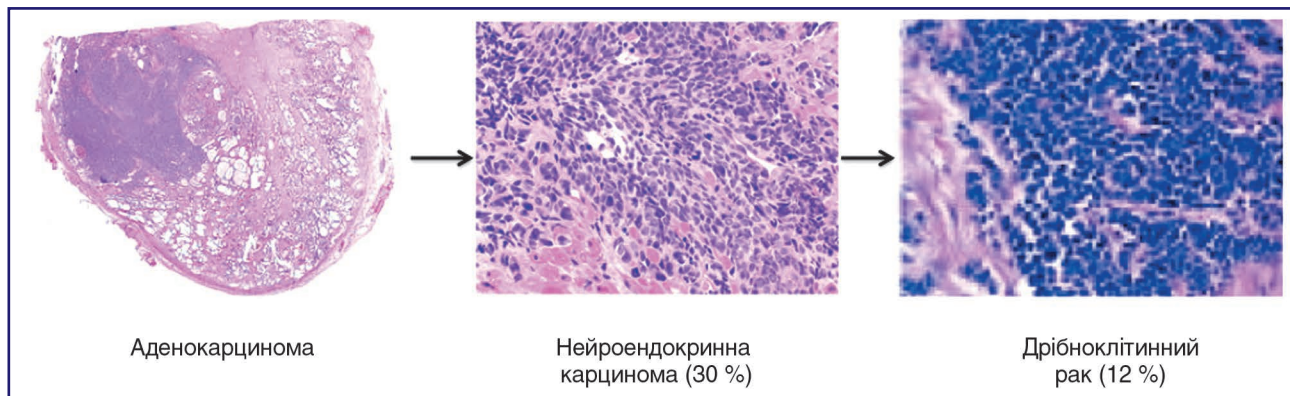


Рисунок 1

хворого тяжких симптомів карциноїдного синдрому. За наявності метаболічно активних метастазів у печінку може бути проведена їх резекція, радіочастотна термоабляція або радіоемболізація печінкової артерії мікросферами з радіоактивним ітрієм.

Метастази гастроентеропанкреатичних пухлин є також показанням для виконання ортотопічної трансплантації печінки.

Системне лікування нерезектабельних метастатичних НЕП включає п'ять основних напрямків: інтерферони, хіміотерапія, інгібітори рецепторів соматостатину (SSTRs), інгібітори m-TOR, короткоіснуючі радіоактивні пептид-кон'югати (лютецій-177, ітрій-90). Пацієнти з низьким рівнем проліферації (Ki-67 < 3 %) повинні отримувати синтетичні аналоги соматостатину й альфа-інтерферон. Пацієнти з високим рівнем проліферації (Ki-67 > 10 %) — хіміотерапію стрептозотоцином, доксорубіцином, флуороурацилом, мітоксантроном, паклітакселом.

Аналоги соматостатину відіграють ключову роль у лікуванні дисемінованих високодиференційованих

нейроендокринних пухлин, як функціонуючих, так і нефункціонуючих. Впливаючи на рецептори соматостатину, вони інгібують гормональну активність НЕП і чинять пряму антипроліферативну дію, збільшуючи медіану часу до прогресування. Гастроентеропанкреатичні НЕП мають високий афінитет до SSTR2 і SSTR5. Синтетичні похідні соматостатину, впливаючи на SSTR2, пригнічують секрецію гормону росту й серотоніну.

До початку лікування, використовуючи сцинтиграфію соматостатин-рецепторів (OctreoScan) і SR-ПЕТ/КТ, необхідно довести наявність експресії рецепторів соматостатину в пухлині. Якщо радіологічні зображення SSTR не доступні, вводять 100 мкг ланреотиду й визначають уміст хромограніну А в крові. Його зменшення на 50 % свідчить про наявність відповідних рецепторів і є показанням до призначення ланреотиду.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому проспективному рандомізованому дослідженні при метастатичному ентеропанкреатичному NET (CLARINET) оцінювали ефект ланреотиду (Соматулін® Аутожель®) порівняно з плацебо. У 96-тижневому дослідженні брали участь пацієнти з метастатичними НЕП ШКТ або підшлункової залози. Як показали результати, у хворих, які отримували плацебо, середня виживаність без прогресування становила 18,0 місяця. У 33,0 % пацієнтів був наявний ріст пухлини або вони померли протягом 96 тижнів. У той же час середня виживаність без прогресування в пацієнтів, які приймали Соматулін® Аутожель®, не була досягнута. У 65 % пацієнтів ріст пухлини був відсутній, і вони не померли протягом 96 тижнів. Це свідчило про 53% зниження ризику розвитку захворювання або смерті при лікуванні препаратом Соматулін® Аутожель®. Такі статистично й клінічно значущі антипроліферативні ефекти препарату Соматулін® Аутожель® спостерігалися в широкій популяції пацієнтів з метастатичними НЕП ШКТ або підшлункової залози і ступенем злоякісності G₁ або G₂ незалежно від величини пухлини печінки (менше або більше за 25 %).

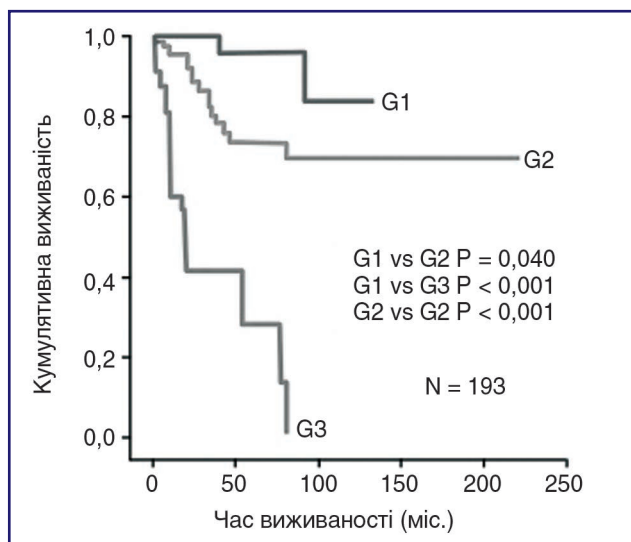


Рисунок 2. Виживаність хворих з нейроендокринними пухлинами залежно від ступеня диференціювання клітин — категорії G

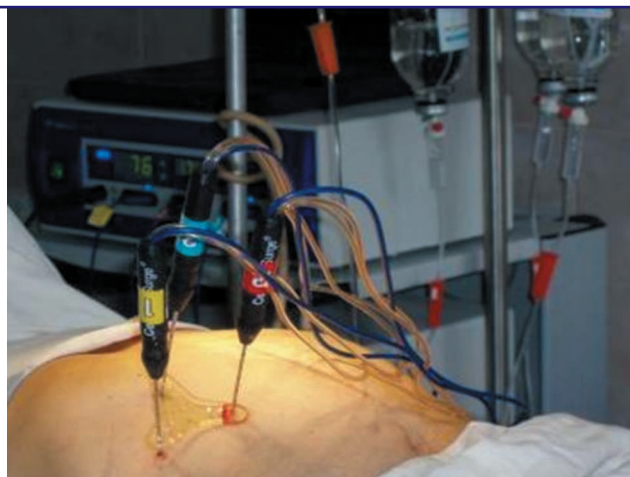
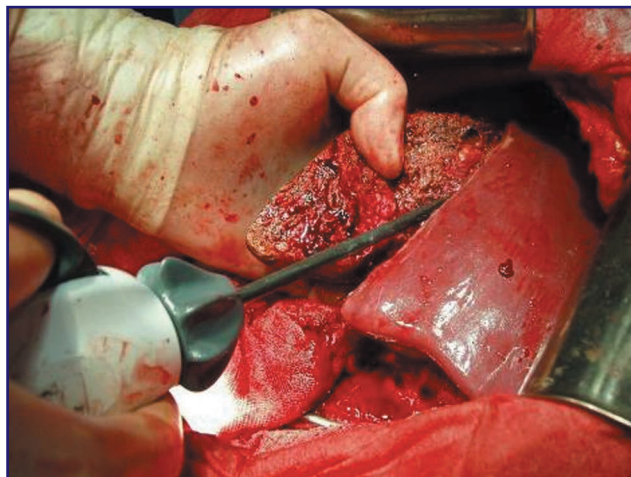


Рисунок 3. Резекція і радіочастотна термоабляція метастазів нейроендокринних пухлин печінки

Отже, NET помилково вважають рідкісною пухлиною. Захворюваність на дану патологію за останні 30 років зросла більше ніж на 500 %. При встановленні діагнозу NET у 65 % пацієнтів є метастази. Існує велика різноманітність можливих варіантів лікування. В Україні доступні хірургічні методи лікування, трансплантація печінки, терапія «інтерферон ± хіміотерапія», терапія аналогами соматостатину, еверолімусом, а також пептид-кон'югатами.



Доктор медичних наук, професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шуплика Богдан Вікторович Сорокін виступив з доповіддю «Нейроендокринні пухлини травного каналу — особливості діагностики й лікування».

Нейроендокринні пухлини — це гетерогенна група злоякісних новоутворень, що походять з клітин ендокринної системи (у першу чергу дифузної) різного ступеня диференціювання. У процесі ембріогенезу з ектодерми диференціюється первинна кишкова трубка, у ній — ендокринний епітелій, з частини якого формуються залози внутрішньої секреції. Інша частина його клітин є субстратом для утворення дифузної ендокринної системи, що виконує важливу паракринну функцію, синтезуючи різні гормони, у тому числі нейромедіатори — синаптофізин, нейронспецифічну енолазу, і регулюється гормонами гіпофіза, зокрема соматостатином.

Уперше НЕП були описані в 1831 році Рене Ланнеком. Пізніше, у 1867 році, Теодором Лангансом була вивчена подслизова пухлина тонкої кишки, багата фіброзною строюю, без ознак інвазії, у п'ятдесятирічної жінки, яка померла від туберкульозу. Далі Отто Любарх в епітеліальних клітинах яєчок виявив кристали Любарха, що поєднуються з макрогліцією і системним амілоїдозом шкіри і м'язів. У 1988 році Бреслау детально описав множинні карциноїдні пухлини в клубовій кишці у двох хворих, які померли від туберкульозу.

Ентерохромафінні клітини в стінці кишечника були відкриті в 1897 році професором Харківського університету Н.К. Кульчицьким. У 1907 році професором Мюнхенського університету Зігфридом Оберндорфером для позначення пухлин кишечника, повільно зростаючих і більш доброякісних, ніж аденокарцинома, був запропонований термін «карциноїд». Подальший розвиток цієї теми пов'язаний з іменами П. Мейсона і А. Госсета, які використовували техніку імпрегнації сріблом, що продемонструвала аргентофільні властивості карциноїдних пухлин. Таким чином дослідниками було підтверджено, що клі-

тини Кульчицького в ліберкюнових залозах накопичують срібло і є джерелом пухлин у первинній кишці.

У 1968 році англійським патологом і фізіологом Е. Пірсом була висунута концепція щодо існування в організмі клітинної системи, основною властивістю якої є здатність її клітин виробляти біогенні аміни й пептидні гормони. Вона отримала назву APUD-системи, а пухлини, що походять з неї, стали називати апудомами. Надалі було показано, що регуляторні пептиди й біологічно активні аміни присутні як у клітинах дифузної ендокринної системи (APUD-клітинах), так і в нейронах центральної і периферичної нервової системи, що дозволило об'єднати ці елементи в єдину регулюючу систему організму — дифузну нейроендокринну.

У 1963 році Williams et al. була запропонована класифікація НЕП за ембріогенезом, згідно з якою всі пухлини класифікуються на 3 групи:

- пухлини з передньої кишки — НЕП трахеї, бронхів, шлунка, панкреатобіліарної зони, дванадцятипалої кишки;
- пухлини із середньої кишки — НЕП порожньої, клубової кишки, апендикса, правої половини товстої кишки;
- пухлини із задньої кишки — НЕП лівої половини товстої кишки, прямої кишки.

Класифікація WHO виділяє кілька типів НЕП залежно від індексу проліферації Ki — тип I (< 2 %), тип II (3–20 %), тип III (> 20 %). Клінічне значення даної класифікації полягає в отриманні додаткової інформації, що визначає прогноз для життя пацієнта, а також вибір тактики лікування. Так, виживаність при Ki < 2 % становить 230 місяців, при Ki ≥ 2 % — 160 місяців.

Згідно з рекомендаціями ESMO, НЕП кишечника й підшлункової залози поділяються на функціонуючі й нефункціонуючі, з градацією G₁, G₂, G₃. Для лікування G₁ (високодиференційованій) і G₂ (пухлини з проміжним диференціюванням) поширеного раку підшлункової залози ESMO рекомендує застосування сунітинібу й еверолімусу (рівень доказовості IA).

Комплексний підхід до встановлення діагнозу НЕП передбачає три етапи. На першому етапі проводять збір анамнезу, визначають симптоми й синдроми НЕП. При підозрі на нейроендокринну пухлину ШКТ і ПЗ на другому етапі визначають біохімічні маркери — хроматогранін, синаптофізин, нейронспецифічну енолазу, 5-гідроксиіндолацетову кислоту (5-ГІОК), гормони — інсулін, гастрин, глюкагон і вазоінтестинальний поліпептид. На третьому етапі здійснюють візуалізацію НЕП, використовуючи ендоскопічне дослідження, ангіографію, доплерографію, сцинтиграфію, позитронно-емісійну томографію.

Рання діагностика НЕП завжди викликає значні труднощі. Це пояснюється відсутністю специфічних симптомів і схожістю за основними симптомами на інші захворювання. Так, пітливість, діарея, припливи, мінущий абдомінальний біль, шлунково-кишкові кровотечі, кардіоміопатії характерні не тільки для

НЕП, вони супроводжують менопаузу, харчову алергію, неврози, астму, тиреотоксикоз, психосоматичні розлади, синдром подразненого кишечника, виразкову хворобу.

Карциноїдний синдром був відкритий у 1931 році датським патологом А.І. Scholt при автопсії пухлини клубової кишки розміром 1 см у поєднанні із симптомом комплексом — кашлем, ціанозом, телеангіектазіями, набряками ніг, стенозом бронхів, пороком серця й пневмонією. У 1957 році Waldenstern виявив зв'язок карциноїдного синдрому з високим рівнем серотоніну і 5-ГІОК.

На сьогодні відомо, що карциноїдний синдром включає припливи — почервоніння обличчя і/або тіла, що супроводжуються відчуттям жару тривалістю від 1 хвилини до декількох годин, астмоподібний синдром із бронхоспазмом. Крім того, для даної патології характерні діарея, симптоми кардіальної ішемії і правошлункової недостатності (фіброеластоз ендокарда, ендотелію судин, недостатність трикуспідального клапана, стеноз легеневої артерії).

При інсуліномі можливий розвиток гіпоглікемічного синдрому, що пояснюється гиперсекрецією інсуліну й протоінсуліну. Інсулінома зустрічається з частотою 1 : 100 000 населення, частіше в жінок (60 %). У 10 % випадків є злоякісною, має розмір до 2 см. У 90 % пацієнтів виявляють солітарні вузли, у 10 % — множинні, у 5 % інсулінома входить до складу синдрому МЕН-1. Діагностика інсуліноми заснована на клінічних проявах, що входять в триаду Уіппла: розвиток нападів спонтанної гіпоглікемії натще або після фізичного навантаження; зниження концентрації цукру в крові нижче за 2,2 ммоль/л; швидке купірування нападу гіпоглікемії пероральним прийомом цукру або внутрішньовенним введенням глюкози. Також нерідко інсуліному супроводжують збільшення маси тіла (70 %), слабкість, головний біль, запаморочення, сонливість, порушення пам'яті.

Синдром Золлінгера — Еллісона характерний для гастрином і викликаний гиперпродукцією гастрину. Це друга за частотою нейроендокринна пухлина підшлункової залози, що зустрічається в 0,5–1,5 випадку на 1 млн осіб, частіше в чоловіків. У 80 % пацієнтів вона локалізується в дванадцятипалій кишці, у 15 % — у головці підшлункової залози, у 5 % — у шлунку й тонкій кишці. У 90 % випадків гастриноми злоякісні. Як правило, на момент діагностики метастази в печінці виявляються у 80 % хворих, у кістки — у 12 %. Клінічно в 93 % пацієнтів гастринома проявляється клінікою виразкових уражень шлунка, дванадцятипалої, тонкої кишки (93 %); у 36 % виразки мають множинний характер. Гастриномам властива резистентність до противиразкової терапії, діарея до 30 разів на добу, часті ускладнення виразок у вигляді перфорацій, кровотеч, стенозу.

При віпомі зустрічається синдром Вернера — Моррісона, викликаний гиперсекрецією вазоактивного інтестинального поліпептиду. Поширеність віпом становить 0,05–0,2 випадку на 1 млн осіб, у 3 рази частіше вони зустрічаються в жінок. У 70 % ви-

падків віпома локалізується в підшлунковій залозі, у 10–20 % — у надниркових залозах, нервових гангліях, тонкій кишці, середостінні, легенях. У 100 % випадків віпома є злоякісною НЕП, у 80 % — метастазує в печінку. Головні симптоми віпом проявляються тяжкою діареєю (панкреатичною холерою), резистентною до лікування. Без лікування швидко настають зневоднення, втрата електролітів, судоми, кардіальні зміни й смерть. У поєднанні з діареєю нерідко виявляється еритема шкіри голови й тулуба. Електролітні порушення проявляються гіпокаліємією, гіперкальціємією, гіпохлоридрією, гіперглікемією.

Глюкагонома у 80 % випадків локалізується у хвості, у 22 % — в головці, у 14 % — у тілі ПЗ. Зустрічається рідко, у 0,01–0,1 хворого на 1 млн осіб, у 70 % випадків злоякісна. У 90 % пацієнтів виявляються метастази в печінці, у 30 % — у лімфатичних вузлах. Рівень глюкагону в 10 разів перевищує норму. Клінічна картина глюкагоном супроводжується некротичною мігруючою еритемою, часто ангулярним хейлітом, стоматитом, гінгівітом, глоситом (65–80 %); помірним цукровим діабетом (75 %); діареєю різного ступеня вираженості (15–30 %); тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок (5–7 %); втратою маси тіла (70–80 %).

Одним з найбільш доступних для визначення НЕП біохімічних маркерів є хромогранін А (СgА) — прогормон, що синтезується й секретується клітинами НЕП і визначається в клітинах пухлини або плазмі крові як метаболіт. Цей маркер характеризується високою чутливістю — підвищення його рівня в 3 і більше разів свідчить про наявність НЕП у 90 % хворих. Однак він не є специфічним, підвищення СgА також спостерігається при порушенні функції нирок і печінки, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, запальних захворюваннях товстої кишки, хронічному атрофічному гастриті, після прийому інгібіторів протонної помпи. Плазмова концентрація СgА частіше підвищується при НЕП I–II типу, при III типі підвищення СgА може не бути.

Оцінка рівня СgА в плазмі й імуногістохімічне дослідження біоптату з виявленням СgА — основа діагностики НЕП. Крім того, СgА використовують для моніторингу лікування як чутливий маркер для оцінки відповіді на терапію й визначення прогнозу захворювання. У дослідженні В. Ericksson et al. (2000) було продемонстровано, що при рівні СgА \leq 5000 мкг/л виживаність пацієнтів з НЕП становить 62 місяці, при СgА $>$ 5000 мкг/л — 20 місяців.

Також як біомаркер при НЕП шлунка може використовуватись визначення гістаміну й гастрину, що мають високу специфічність при пухлинах цієї локалізації. При НЕП ПЗ застосовують визначення рівня гастрину, інсуліну, проінсуліну, глюкагону, соматостатину, вазоактивного інтестинального пептиду; при НЕП дванадцятипалої кишки — гастрину й соматостатину, тонкої кишки — серотоніну (5-ГІОК у сечі), товстої кишки — простатоспецифічної кислоти фосфатази.

Подальшим етапом для верифікації діагнозу НЕП є візуалізація пухлини. З цією метою можливе використання ендоскопічних методів дослідження — езофагогастродуоденоскопії, що доповнюється ендоскопічним ультразвуковим дослідженням, капсульної ендоскопії, двобалонної ентероскопії, колоноскопії. Двобалонна ендоскопія може використовуватися як доповнення капсульної ендоскопії, даючи можливість встановити точну локалізацію пухлини, виконати біопсію і за необхідності — зупинити кровотечу.

Для візуалізації НЕП використовують ультразвукове дослідження. Через незначні розміри більшості НЕП трансабдомінальне УЗД характеризується невисокою чутливістю (40–60 %), тому краще використовувати ендоскопічне УЗД, чутливість якого досягає 90 %. Крім того, велике значення має проведення інтраопераційного УЗД, що при енуклеації пухлини дає можливість хірургу чітко візуалізувати інші анатомічні структури (протоки, судини) і запобігти їх пошкодженню. Спіральна комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяють візуалізувати первинну пухлину, метастатичні ураження, кальцифікати й мезентеріальний фіброз.

У 90 % випадків клітини НЕП експресують підвищену кількість рецепторів до соматостатину. Сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів (ССР) ефективна для діагностики нефункціонуючих НЕП, підтвердження діагнозу після КТ або МРТ, визначення локалізації НЕП і її метастазів, контролю ефективності лікування. Чутливість ССР становить 84 %. Хибнопозитивні результати сцинтиграфії фіксують при хворобі Крона, доброякісних інсуліномах, маленьких розмірах пухлини й метастазах з низькою експресією рецепторів до соматостатину. Високу діагностичну цінність для візуалізації НЕП має позитронно-емісійна томографія. При цьому використовуються специфічні метаболіти, мічені C^{11} -гідрокси-L-триптофаном або F^{18} -фтордезоксиглюкозою, або Ga^{68} , або Cu^{64} , що сприяє підвищенню чутливості методу до 100 %.

При лікуванні нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту радикальні хірургічні операції повинні проводитись у спеціальних центрах з наявністю досвідчених фахівців. Карциноїди шлунка розміром до 2 см видаляються ендоскопічно, понад 2 см — шляхом резекції. При карциноїдах тонкої кишки показана резекція, при карциноїдах апендикса до 2 см — апендектомія, понад 2 см — правобічна геміколектомія (ГКЕ). При карциноїдах ободової кишки понад 2 см проводиться ГКЕ, при карциноїдах прямої кишки менше за 1 см — висічення, понад 1 см — резекція прямої кишки.

При доброякісній інсуліномі ПЗ доцільне проведення енуклеації, при злоякісній — дистальної резекції або панкреатодуоденальної резекції (ПДР). При гастриномі використовують локальні форми ПДР, дистальну резекцію, дуоденотомію, видалення інтрамуральних вузлів, енуклеацію пухлини головки підшлункової залози. Обов'язкова лімфодисекція по ходу печінково-дванадцятипалої зв'язки. При ло-

кальній формі відоми необхідна дистальна резекція, ПДР; при ектопованих пухлинах — резекція тонкої кишки, видалення надниркової залози. При локальних формах глюкагономи — дистальна резекція ПЗ, при локалізації в головці — ПДР.

Особливістю хірургічного лікування у хворих з НЕП ШКТ і метастазами є повне видалення пухлини і її метастазів або максимально можлива циторедукція (не менше за 75 %). При циторедуктивних операціях з приводу НЕП ПЗ або дванадцятипалої кишки перевага повинна віддаватися економній енуклеації пухлини перед широкими резекціями.

Результати численних досліджень свідчать, що 5-річна виживаність після радикальних хірургічних операцій з приводу злоякісних НЕП досягає 70–90 %. При комплексному лікуванні хворих з віддаленими метастазами — 30–60 %.

Локорегіональна терапія при НЕП ШКТ і ПЗ для G_1 - G_2 , згідно з клінічними рекомендаціями ESMO (2012), включає: радіочастотну абляцію, лазер-індуковану термотерапію, селективну печінкову транскатетерну емболізацію, селективну внутрішню радіотерапію.

У разі активної експресії пухлиною рецепторів до соматостатину ефективно застосування пептид-рецепторної радіонуклідної терапії (PRRT). У рекомендаціях ESMO (2017) відзначається, що призначення PRRT збільшує загальну виживаність пацієнтів з НЕП до 59 місяців, виживаність до прогресування після PRRT становить 19 місяців.

Можливості хіміотерапії в лікуванні злоякісних НЕП обмежені, що пояснюється характерною для них гіперекспресією генів MDR-1bcl-2, що забезпечують хіміорезистентність. У першій лінії G_1 - G_2 НЕП ПЗ використовується таргетна терапія в комбінації з октреотидом. Для лікування тонкокишкових НЕП використовуються синтетичні аналоги соматостатину (САС). У другій лінії хіміотерапії при G_2 метастатичних НЕП застосовується комбінація стрептозотозин + 5-фторурацил + доксорубіцин. Резервна схема включає призначення комбінації темозоломід + капецитабін. При G_3 доцільне застосування комбінації цисплатин + етопозид.

Слід зазначити, що характерною рисою НЕП є висока експресія рецепторів до соматостатину (РС), які, у свою чергу, є мішенню для синтетичних аналогів соматостатину. Блокування даних рецепторів дає значний антипроліферативний ефект за рахунок інгібіції клітинного циклу, ангиогенезу, факторів росту, секреції трофічних гормонів, модуляції імунітету, стимуляції апоптозу.

Протягом 20 років для ефективного купірування симптомів НЕП і контролю росту пухлини при G_1 використовується октреотид, що має афінність до 2-го і 5-го типів рецепторів до соматостатину. Раніше застосовувалася звичайна форма препарату, що має низку недоліків: необхідність частих ін'єкцій — 3 рази на добу, відсутність постійної концентрації препарату в крові, виникнення резистентності. Для їх подолання були синтезовані пролонговані форми

САС — ланреотид (Соматулін® Аутожель®) і октреотид (Сандостатин ЛАР®).

Ефективність Сандостатину ЛАР® була оцінена в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні PROMID (2009), у якому взяли участь 85 пацієнтів з високодиференційованими функціонально активними й неактивними НЕП з локалізацією в тонкій кишці, апендиксі й правих відділах товстої кишки з мінімальним ураженням печінки (обсяг метастатичного ураження печінки не більше ніж 10 %). Усі пацієнти отримували Сандостатин ЛАР® 30 мг або плацебо кожні 4 тижні протягом 18 місяців.

Результати дослідження показали, що медіана часу до прогресії пухлини була значимо більше в групі активного лікування порівняно з групою плацебо — 14,3 і 6 місяців відповідно; стабілізація захворювання через 6 місяців лікування спостерігалася в 2 рази частіше на тлі активного лікування — 66,7 і 37,2 % відповідно. При цьому найкращі результати були відзначені в пацієнтів з мінімальним ураженням печінки і резекцією первинного вогнища в анамнезі.

У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази CLARINET вивчалася ефективність застосування препарату Соматулін® Аутожель® порівняно з плацебо за виживаністю без прогресування у 204 пацієнтів з нефункціонуючими ентеропанкреатичними пухлинами.

Усі пацієнти були рандомізовані на 2 групи: 1-ша (n = 101) отримувала Соматулін® Аутожель® по 120 мг кожні 4 тижні протягом більше ніж 24 місяців, 2-га — плацебо (n = 103). Результати дослідження показали, що лікування препаратом Соматулін® Аутожель® значно збільшує тривалість періоду до прогресії пухлини. Через 24 місяці лікування частка хворих без прогресування пухлини становила 65,1 % у групі активного лікування і 33,0 % у групі плацебо. Терапевтичний ефект був відзначений у всіх підгрупах пацієнтів (за винятком підгруп з малою кількістю спостережень) незалежно від локалізації первинного вогнища, індексу проліферації і ступеня метастатичного ураження печінки. Зниження рівня хромограніну А на ≥ 50 % відзначалося значно частіше в групі активного лікування порівняно з плацебо, що є важливим показником, оскільки концентрація хромограніну А обернено корелює з виживаністю пацієнтів з НЕП.

До кінця основного дослідження 88 пацієнтів (41 із групи активного лікування і 47 із групи плацебо) без прогресування продовжили лікування препаратом Соматулін® Аутожель® (відкрита продовжена фаза CLARINET): 38 % з них мали панкреатичні пухлини, 39 % — пухлини тонкої кишки й правих відділів товстої кишки, 23 % — пухлини невизначеної локалізації. У пацієнтів, які отримували Соматулін® Аутожель® в основній і відкритій фазах дослідження, медіана часу до прогресування пухлини становила 32,8 місяця. Серед пацієнтів, які отримували Соматулін® Аутожель® протягом основного дослідження, але

не увійшли у відкрите продовження, медіана часу до прогресування пухлини була схожою — 30,8 місяця. У пацієнтів, які раніше отримували плацебо й були переведені на Соматулін® Аутожель®, цей показник становив 14 місяців.

Отже, у результаті дослідження CLARINET були отримані нові докази антипроліферативного ефекту препарату Соматулін® Аутожель® при багатьох видах НЕП з локалізацією в підшлунковій залозі, різних відділах кишечника, у тому числі при значному метастатичному поширенні. Було переконливо показано, що ефекти аналогів соматостатину не обмежуються тільки регресом клінічної симптоматики й зниженням рівня біохімічних маркерів пухлини, вони також включають безпосередній вплив на пухлину.

Соматулін® Аутожель® має ефективність і оптимальний профіль безпеки. Він забезпечує ефективний контроль симптомів НЕП (припливи, діарея), стабілізує прогресування пухлини, покращує якість життя пацієнтів (може застосовуватися ними самостійно), ефективний у пацієнтів з непереносимістю октреотиду. Більшість побічних ефектів, як правило, передбачувані й повністю купіруються.

Отже, для успішної діагностики НЕП необхідно підвищити настороженість і знання лікарів щодо цієї патології. Важливо мати доступ до лабораторних досліджень на предмет виявлення хромограніну А, гормонів і їх метаболітів; мати можливості для візуалізації пухлини, виконання сцинтиграфії соматостатинових рецепторів, ПЕТ, КТ, проведення імуногістохімічних досліджень. Провідним методом лікування НЕП є хірургічний, також вітається циторедукція. Успіх лікарської терапії забезпечується розвитком антигормональної, таргетної терапії і оптимальною комбінацією таргетних препаратів.



Про сучасну патоморфологію нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту й стандарти морфологічної діагностики розповіла доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної і топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Олена Олександрівна Дядик.

Серед усіх нейроендокринних пухлин НЕП ШКТ зустрічаються в 60 % випадків. З них найбільш поширеними є НЕП тонкої кишки — 35–50 %, прямої кишки — 5–23 % і товстої кишки — 19 %; рідше виявляються НЕП шлунка (8 %), ПЗ (8 %) і апендикса (8 %). НЕП бронхопальмональної локалізації зустрічаються в 28 % ви-

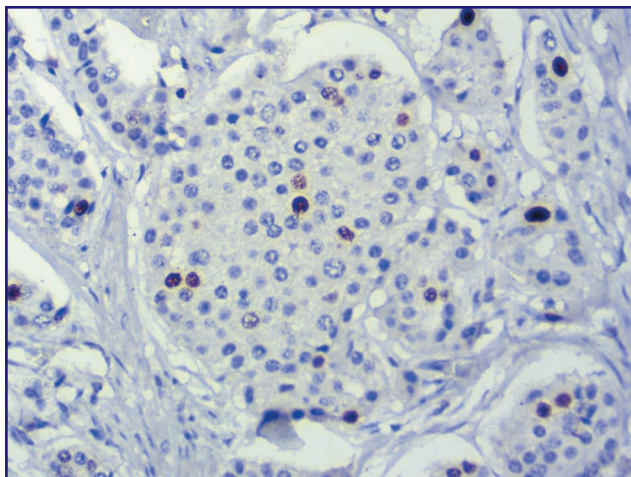


Рисунок 4

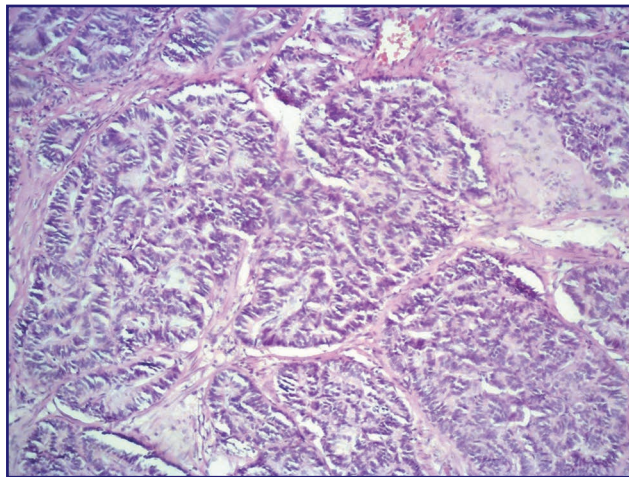


Рисунок 5

падків, інших локалізацій (гепатобіліарна система, яєчник, яєчко) — в 11 %.

При діагностиці нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту і ПЗ слід керуватися оновленими рекомендаціями 2019 року, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO), Європейським товариством нейроендокринних пухлин (ENETS), Північноамериканським товариством нейроендокринних пухлин (NANETS) і Європейським товариством медичної онкології (ESMO).

У 2018 році був запропонований консенсус щодо створення загальної класифікації для всіх НЕП. У його основі лежать морфологічні ознаки, зміни проліферативної активності, рівні хромограніну А, синаптофізину, нейронспецифічної енолази, індекс мітотичної активності та Ki-67. Якщо раніше існувала окрема класифікація для НЕП бронхолегеневого дерева, шлунково-кишкового тракту, ПЗ, то на підставі даного консенсусу була створена загальна класифікація для всіх НЕП незалежно від локалізації пухлини.

Використовуючи нову редакцію WHO (2019), для встановлення діагнозу пацієнту визначають тип НЕП — високодиференційовані, низькодиференційовані, змішані — ненейроендокринні пухлини MINEN; ступінь злоякісності/агресивності пухлини — grade G_1 , G_2 , G_3 , мітози, індекс проліферації Ki-67; стадії TMN — I, II, III, IV, що враховують розмір пухлини і її інвазію.

У класифікації WHO 2010 НЕП поділяли на NET- G_1 , NET- G_2 , NET- G_3 . Для NET- G_1 кількість мітозів у 10 репрезентативних полях зору становила < 2 , індекс проліферації Ki-67 < 2 %; для NET- G_2 — 2–20 мітозів і Ki-67 3–20 %; для NET- G_3 — > 20 мітозів і Ki-67 > 20 %. Новим у WHO 2019 є зміна в NET- G_1 , для яких індекс проліферації Ki-67 становить < 3 %, для NET- G_3 Ki-67 > 20 % (до 50 %), NEC- G_3 > 20 % (до 90 %).

Також проведені зміни категорій НЕП, що включають:

- 1) нейроендокринну пухлину NET- G_1 ;
- 2) нейроендокринну пухлину NET- G_2 ;
- 3) нейроендокринну пухлину NET- G_3 ;

4) нейроендокринну карциному (дрібноклітинний або великоклітинний тип);

5) змішані нейроендокринні й ненейроендокринні неоплазії MINEN.

При цьому нейроендокринні пухлини G_3 можуть мати такий же клінічний прогноз і відповідь на терапію, як і G_1/G_2 .

У новій класифікації WHO 2019 року також внесені зміни в категорію змішаних нейроендокринних пухлин. Якщо в попередній класифікації вони мали назву змішаних аденонейроендокринних карцином MANEC, то у WHO 2019 — змішаних нейроендокринних і ненейроендокринних неоплазій MiNENS.

Для визначення стадії НЕП відповідно до класифікації TNM для органа, у якому вона виникла, використовується 8-ме видання UICC (2019). У нього включені НЕП шлунка, тонкої кишки, товстої кишки, апендикса, що мають особливі специфічні для них критерії. Для шлунка: T_1 — < 1 см, обмежена слизовим/підслизовим шаром; T_2 — інфільтрація м'язового шару або пухлина > 1 см; T_3 — інфільтрація підсерозного шару; T_4 — перфорація серозного шару або інфільтрація інших органів/структур. Для апендикса: T_1 — < 2 см; T_2 — 2–4 см; T_3 — > 4 см або інфільтрація підсерозного шару/брижі червоподібного відростка; T_4 — перфорація серозного шару або інфільтрація інших органів/структур. Для тонкої кишки: T_1 — < 1 см, обмежена слизовим/підслизовим шаром; T_2 — інфільтрація м'язового шару або пухлина > 1 см; T_3 — інфільтрація підсерозного шару; T_4 — перфорація серозного шару або інфільтрація інших органів/структур. Для товстої кишки: T_{1a} < 1 см, T_{1b} — 1–2 см, обмежена слизовим/підслизовим шаром; T_2 — інфільтрація м'язового шару або пухлина > 2 см; T_3 — інфільтрація підсерозного шару; T_4 — перфорація серозного шару або інфільтрація інших органів/структур.

Для НЕП підшлункової залози класифікація WHO 2017/2019 виділяє категорію панкреатичних нейроендокринних неоплазій, що поділяються на нейроендокринні пухлини — PanNET G_1 , PanNET G_2 , PanNET G_3 , і нейроендокринні карциноми — дрібноклітинну й крупноклітинну. Відповідні параметри градації (по-

рогові рівні) повинні бути встановлені для кожної анатомічної підгрупи.

У класифікації WHO 2017/2019 введені діагностичні критерії і біомаркери — P53 і Rb1 для категорій НЕП G₃ і нейроендокринного раку; оновлена система TNM стадіювання нейроендокринних неоплазій підшлункової залози.

При направленні пацієнта на патогістологічне дослідження пухлини важливе значення має правильне заповнення направлення, що повинно відповідати єдиному нормативному документу — N-014/о, затвердженому МОЗ України. Після отримання біоптату або операційного матеріалу проводиться його процесинг. Матеріал фіксують у 10% нейтральному розчині формаліну на термін не більше ніж 24–48 годин, потім здійснюється його заливка в парафін, виконуються зрізи й проводиться їх забарвлення (імуногістохімічне дослідження). Після цього проводять оцінку гістологічного препарату (патоморфологічний діагноз). Основними варіантами НЕП є високодиференційовані (інсулярні, трабекулярні, ацинарні, солідні) і низькодиференційовані (дрібноклітинні й великоклітинні) пухлини. Рідкісні варіанти — онкоцитарний, муцинозний, світлоклітинний, веретеноклітинний, папілярний, з утворенням в стромі гіаліну, амілоїду, хряща, кісток, псамомних клітин.

Рекомендованими маркерами для імуногістохімічної діагностики є хромогранін А, синаптофізін, Ki-67, CD₅₆, CK₁₈, CK₈, CK₇, CK₂₀, нейронспецифічна енолаза, транскрипційні фактори (TTF21, CDX-2, PDX-1, PAX-8, ISL-1). Додаткові маркери — рецептори соматостатину SSTR-2A, SSTR-5, інсулін, гастрин, серотонін, CD34, CD31.

Отже, у новій редакції настанов WHO 2019 року подана нова категорія НЕП — G₃, категорія змішаних НЕП MANEK перейменована в MiNEN, Ki-67 має високе прогностичне значення. ENETS TNM і American Soint Committee on cancer (ASCC)/Union for International Cancer Control/UICC TNM були гармонізовані — нейроендокринні пухлини NET G₃ можуть мати такий же клінічний прогноз і відповідь на терапію, як і G₁/G₂. Класифікація WHO, Grade G₁-G₃, дозволяє розподілити пацієнтів на групи ризику.

Відбулась зміна підходу до класифікації нейроендокринних неоплазій підшлункової залози. Для категорій НЕП G₃ і нейроендокринного раку були введені діагностичні критерії і біомаркери — P53 і Rb1; оновлена система TNM-стадіювання нейроендокринних неоплазій підшлункової залози.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.33/.34 006.4 07

Нейроендокринні пухлини: огляд клінічних випадків

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — гетерогенна група новоутворень, що походять із клітин нервового гребеня ембріональної кишки, мають біологічно активні властивості синтезувати вазоактивні пептиди й зустрічаються практично в усіх органах.

Найбільш часта їх локалізація (60 %) — шлунково-кишковий тракт, переважне місце розташування — тонка кишка (35–50 %), пряма кишка (5–23 %) і товста кишка (19 %); рідше виявляються НЕП шлунка (8 %), підшлункової залози (8 %) і апендикса (8 %). Близько 30 % НЕП зустрічаються в бронхах і легенях (рис. 1).

За останні 30 років захворюваність на НЕП зросла на 500 %. У 50 % випадків НЕП діагностується на поширеній стадії. Для цих пухлин не розроблені програми ранньої діагностики й скринінгу.

22 грудня 2020 року за підтримки фармацевтичної компанії IPSEN Pharma відбувся круглий стіл «Нейроендокринні пухлини», у рамках якого були висвітлені 4 клінічних випадки НЕП різних локалізацій, розвиток і перебіг захворювання, методи діагностики й лікування.

Перше спостереження було наведено доктором медичних наук, професором, завідувачем кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти Олексієм Олексійовичем Ковальовим.

Пацієнт, чоловік 60 років, без супутньої патології у вересні 2013 року звернувся зі скаргами на диспное

протягом останніх 5 місяців. Методом комп'ютерної томографії (КТ) виявлена пухлина лівої легені розміром 2,5 см, при бронхоскопії з біопсією встановлено, що вона є атипичною нейроендокринною пухлиною.

Яка подальша тактика обстеження й лікування? Чи достатньо буде таких обстежень, як бронхоскопія і комп'ютерна томографія, для прийняття клінічного рішення?

Згідно з рекомендаціями NCCN (версія 2, 2020 рік), при НЕП з локалізацією в ділянці бронхів або легенів необхідними діагностичними опціями є виконання КТ органів малого таза (ОМТ), КТ органів черевної порожнини (ОЧП), магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку й позитронно-емісійної томографії з КТ (ПЕТ-КТ). На жаль, не завжди можливе застосування всіх перерахованих методів, однак на сьогодні приймати клінічне рішення без даних ПЕТ-КТ буде неправильно.

Було проведено ПЕТ-КТ-сканування, на якому виявлена пухлина легені без ураження медіастинальних лімфатичних вузлів. На МРТ головного мозку ознак метастазів у центральну нервову систему немає. Пухлина стадії T₂N₀M₀ визнана резектабельною, у зв'язку з чим у вересні 2013 року була проведена лівобічна нижня лобектомія. Висновок морфологічного дослідження — погано диференційована нейроендокринна карцинома з ділянками некрозу, мітотичний індекс 5/10, pT2b N₀M₀, Ki-67 > 20 %.

Чи потрібна в даному випадку ад'ювантна терапія?

Традиційно при I і II стадії пухлини можна обійтися без ад'ювантної терапії, хоча в низці статей все ж наголошується на необхідності її проведення. У рекомендаціях NCCN (2020) роль системної терапії в ад'ювантному режимі не визначена. При резектабельних пухлинах можливе проведення таких терапевтичних опцій:

- резекція + ад'ювантна хіміотерапія + променева терапія;
- неоад'ювантна хіміотерапія + променева терапія з наступною резекцією;
- тільки хіміотерапія;
- тільки променева терапія;
- хіміотерапія і променева терапія.

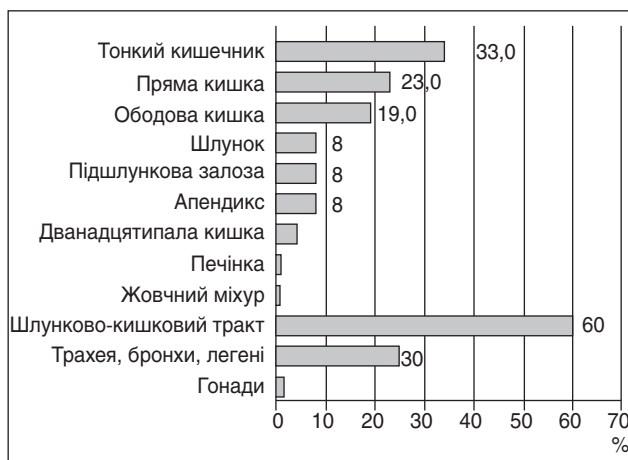


Рисунок 1. Локалізація нейроендокринних пухлин

Хіміотерапевтичне лікування може включати комбінацію цисплатин + етопозид або карбоплатин + етопозид.

Власний досвід говорить про те, що рецидивування НЕП, як правило, не залежить від проведення/відсутності ад'ювантної терапії. Ад'ювантна терапія в нашому спостереженні не призначалась. Прогресування НЕП відбулося через 12 місяців — у вересні 2014 року, коли з'явилися нові клінічні симптоми — припливи й діарея, що свідчать про розвиток карциноїдного синдрому. На КТ виявлені білобарні метастази в печінці й множинні ураження лімфатичних вузлів. Проведена біопсія печінки, що підтвердила наявність метастазів нейроендокринної атиполої пухлини легень в печінку з високим рівнем проліферації Ki-67 — 30 %. Біохімічні дослідження показали підвищення рівня метаболітів серотоніну 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-гідроксиіндолоцтова кислота) — 1438 ммоль/24 год (референтні значення 10,4–46,8 ммоль/24 год) і хромограніну — 165 мкг/л (референтні значення 0–100 мкг/л).

Згідно з рекомендаціями NCCN (2020 р.), за наявності пухлинних НЕП як терапію 1-ї лінії слід розглянути:

- спостереження за пацієнтами зі стабільним захворюванням і легким пухлинним навантаженням;
- регіональну терапію для хворих з переважаючими метастазами в печінці;
- циторедуктивну операцію;
- системну терапію.

Уточнюється, що системна терапія може не підходити для всіх пацієнтів з місцево-регіонарним поширенням або метастатичним захворюванням.

На нашу думку, для пацієнта з наведеного клінічного спостереження найбільш оптимальним вибором було призначення системної терапії із застосуванням інгібітору рецепторів соматостатину ланреотиду (Соматулін® Аутожель® 120 мг/1 раз/28 днів) протягом 1 року — з вересня 2014-го по травень 2015-го.

Обговорювалися також інші терапевтичні опції, такі як застосування еверолімусу; радіоактивного лютецію; комбінації цисплатин + етопозид або карбоплатин + етопозид; темозоломід з капецитабіном + етопозид.

Ефективність лікування НЕП інгібіторами рецепторів соматостатину була доведена в низці великих досліджень. У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази CLARINET вивчалася ефективність застосування препарату Соматулін® Аутожель® порівняно з плацебо щодо виживаності без прогресування у 204 пацієнтів з нефункціонуючими ентеропанкреатичними пухлинами. Під час дослідження CLARINET були отримані нові докази антипроліферативного ефекту Соматуліну® Аутожель® при багатьох видах НЕП з різною локалізацією, у тому числі при значному метастатичному поширенні. Було переконливо доведено, що ефекти аналогів соматостатину не обмежуються тільки регресом клінічної симптоматики й зниженням рівня біохімічних маркерів пухлини, а включають безпосередній вплив на пухлину.

Соматулін® Аутожель® забезпечує ефективний контроль над симптомами НЕП (припливи, діарея), стабілізує прогресування пухлини, покращує якість життя пацієнтів (може застосовуватися ними самостійно), ефективний у пацієнтів з непереносимістю октреотиду. Більшість побічних ефектів, як правило, передбачувані й повністю купіруються.

Наш пацієнт протягом 8 місяців отримував Соматулін® Аутожель®. У травні 2015 року було виявлено прогресування пухлини за RECIST, що вимагало прийняття рішення про призначення 2-ї лінії терапії. У рекомендаціях NCCN (2020 р.) як терапія 2-ї лінії розглядається застосування еверолімусу, однак підкреслюється, що безпека й ефективність такого лікування при карциноїдному синдромі не встановлена. Також пропонуються інші варіанти — 5-флуороурацил, капецитабін, дакарбазин, оксаліплатин, стрептозоцин, темозоломід.

Ми зробили вибір на користь комбінації темозоломід + капецитабін, 4 цикли, які пацієнт отримував із травня по серпень 2015 року. Поряд з хіміотерапією була продовжена терапія препаратом Соматулін® Аутожель® 120 мг/1 раз/28 днів. Правильність такого вибору лікування підтверджується рекомендаціями NCCN (2020 р.), у яких наголошується, що при прогресуванні

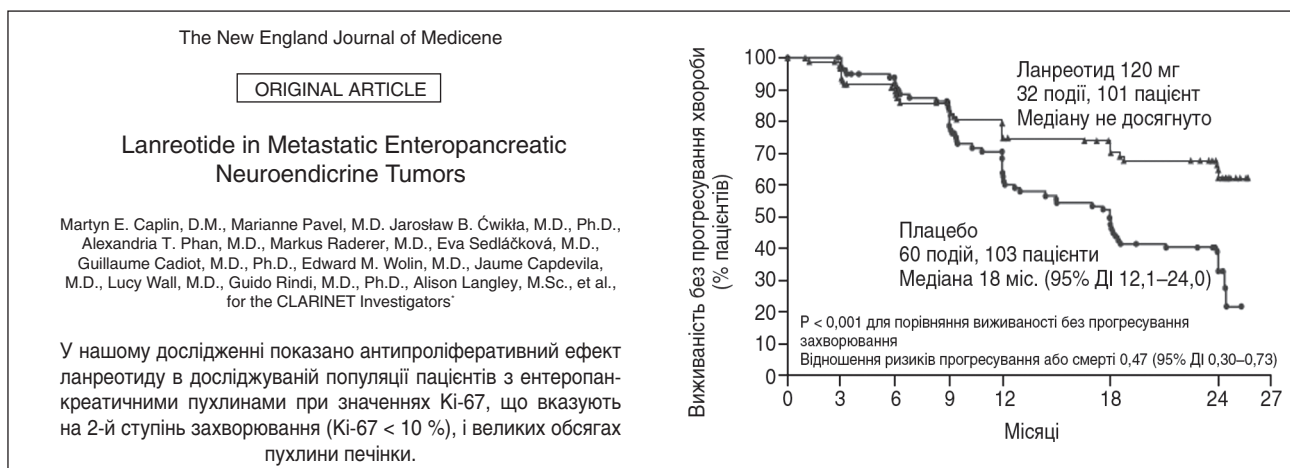


Рисунок 2. Антипроліферативний ефект ланреотиду: дослідження CLARINET

захворювання в пацієнтів з функціональними пухлинами слід продовжувати терапію ланреотидом або використовувати його в поєднанні з будь-яким варіантом системної терапії.

У вересні 2015 року у зв'язку з погіршенням стану пацієнта виникла необхідність у застосуванні 3-ї лінії терапії. Був призначений інтерферон альфа 1 раз на 3 тижні й продовжене лікування препаратом Соматулін® Аутогель® 120 мг/1 раз/28 днів. Цю терапію пацієнт отримував до січня 2016 року.

Із січня 2016 року лікування Соматуліном® Аутогель® було припинено, призначена 4-та лінія терапії. З лютого по червень 2016 року пацієнт отримував комбінацію цисплатин + етопозид, 6 циклів. З червня по жовтень 2016 року (5-та лінія терапії) — комбінацію стрептозоцин + капецитабін.

У жовтні 2016 року у зв'язку з прогресуванням пухлинного процесу стан пацієнта різко погіршився. Була проведена Ga68 DOTATATE PET-КТ, що показала позитивні рецептори соматостатину, білобарні метастази в печінку, множинні лімфовузли з обох боків діафрагми.

Тоді ж була виявлена карциноїдна хвороба серця — очікуване ускладнення, що проявляється фіброеластозом або потовщенням ендокарда, переважно правого шлуночка й клапанів, унаслідок надлишкового продукування серотоніну. У нашому випадку таке ускладнення не прогнозувалося (що було помилкою), воно спричинило розвиток серцевої недостатності.

NCCN (2020) рекомендує чіткий алгоритм спостереження за хворими з карциноїдним синдромом, що передбачає:

- біохімічний моніторинг і контроль рівня серотоніну в сечі;
- обов'язкове проведення ехокардіоскопії під час прогресування пухлини;
- при доброму контролі карциноїдного синдрому — проведення ехокардіографії, абдомінальної або тазової КТ;

— при поганому контролі карциноїдного синдрому — застосування додаткових методів контролю й лікування, спрямованих на пухлинну циторедукцію, з використанням циторедуктивної хірургії, емболізації і різних видів системної терапії.

У жовтні 2016 року в пацієнта з'явилися неконтрольовані симптоми — гемодинамічна нестабільність, тахікардія, аритмія, діарея, метаболічний ацидоз, розлад психічного статусу, припливи, різке підвищення рівня сироваткового 5-НІАА і СgА, що було викликано розвитком карциноїдного кризу. Карциноїдний криз — тяжке ускладнення з одночасним проявом усіх симптомів карциноїдного синдрому, пов'язане з масивним викидом біологічно активних речовин унаслідок маніпуляцій з пухлиною під час операції, біопсії пухлини, введенням анестезуючих засобів або хімотерапії. Карциноїдний криз ускладнює перебіг карциноїдної хвороби серця й нерідко закінчується смертю хворого.

Факторами ризику карциноїдного кризу є наявність карциноїдного синдрому, підвищений рівень 5-гідроксиіндолоцтової кислоти і/або хромограніну А, високе пухлинне навантаження, карциноїдне захворювання серця, похилий вік пацієнтів, використання препаратів, що викликають вивільнення гістаміну (симпатоміметики, бронходилататори).

Лікування карциноїдного кризу здійснюється у відділенні інтенсивної терапії. При появі неконтрольованих симптомів застосовуються аналоги соматостатину короткої дії як «терапія порятунку» у вигляді безперервної 24-годинної інфузії. Призначається симптоматична терапія, спрямована на стабілізацію гемодинаміки. Для зменшення епізодів, викликаних неспецифічним вивільненням гістаміну, використовуються стероїди, хоча їх застосування не запобігає розвитку анафілактичного шоку. При тяжкій діарейі призначається дієта, лоперамід з максимальною дозою 16 мг/добу, кодеїн 10 мг з максимальною дозою 30 мг/6 год. Крім того, ви-

Martin-Richard M. et al.
http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/427

BMC Cancer 2013; 427

RESEARCH ARTICLE

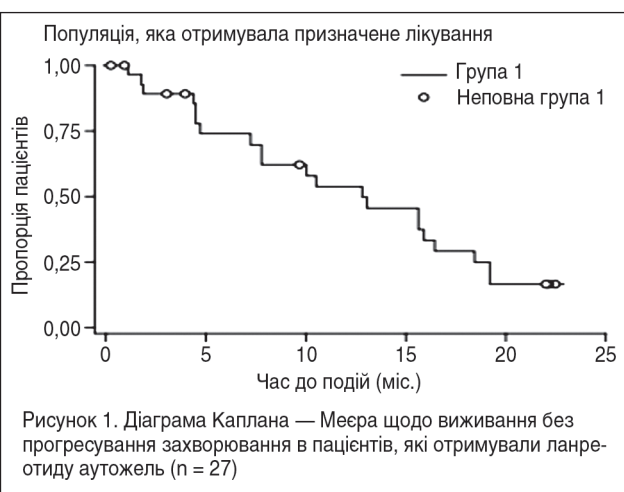
Open Access

Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study

Marta Martín-Richard^{1*}, Bartomeu Massutí², Eva Pineda³, Vicente Alonso⁴, Maribel Marmol⁵, Daniel Castellano⁶, Emilio Fonseca⁷, Antonio Galán⁸, Marta Llanos⁹, María Angeles Sala¹⁰, Carlos Pericay¹¹, Fernando Rivera¹², Javier Sastre¹³, Ángel Segura¹⁴, María Quindós¹⁵, Pascal Maisonneuve¹⁶ and on behalf of the T1D (Tumores del Tracto Digestivo) Study Group

Висновки

Ці результати показують, що при використанні ланреотиду аутогелю досягнута клінічно значуща виживаність без прогресування хвороби (> 12 місяців) у пацієнтів з рентгенологічно підтвердженими прогресуючими високодиференційованими нейроендокринними пухлинами, що переконливо підтверджує антипроліферативний ефект.



Загальна виживаність понад 12 місяців

Рисунок 3. Антипроліферативний ефект ланреотиду: іспанське мультицентрове дослідження

користується ципрогептадин, блокатор серотонінових рецепторів, у дозах 4 мг/8 год, телотристан етил, що знижує вироблення серотоніну за рахунок пригнічення ферменту триптофангідроксилази.

З метою профілактики карциноїдного кризу при функціональних НЕП і за наявності карциноїдного синдрому вже починаючи з 1-ї лінії терапії рекомендується проводити безперервне лікування інгібіторами рецепторів соматостатину пролонгованої дії (ланреотид 120 мг кожні 28 днів). Зменшення пухлинного навантаження повинне здійснюватися будь-яким способом (циторедукція). Також необхідні регулярне оцінювання стану харчування і корекція недоїдання (нікотинамід, вітамін B₁₂, ферменти підшлункової залози, жиророзчинні вітаміни); корекція зневоднення, електролітних порушень і гіпопротеїнемії; відмова від алкоголю, гострої їжі і продуктів, багатих триптофаном; обмеження фізичних навантажень.

Після аналізу даного спостереження ми зробили такі висновки:

— 1-ша лінія терапії функціонуючих метастатичних нейроендокринних пухлин повинна включати застосування інгібіторів рецепторів соматостатину пролонгованої дії (ланреотид 120 мг/28 днів);

— усі наступні лінії терапії, у тому числі радіотерапія лютецієм-177, повинні комбінуватися з інгібіторами рецепторів соматостатину пролонгованої дії;

— на тлі відмови від терапії інгібіторами соматостатину можуть прогресувати карциноїдні симптоми, найбільш тяжкими з яких є карциноїдна хвороба серця й карциноїдний криз;

— карциноїдний криз — життєзагрозливий стан, що вимагає проведення терапії в умовах відділення інтенсивної терапії.

Завершуючи свій виступ, професор О.О. Ковальов підкреслив, що крім проведення протипухлинного лікування у хворих з НЕП важливим завданням є обов'язковий контроль карциноїдних симптомів і профілактика карциноїдного кризу.

Анна Васи́лівна Хмель, лікар-хіміотерапевт Київського обласного онкологічного диспансеру, запропо-

увала до уваги аудиторії два клінічних випадки НЕП із власної практики.

Пацієнтка, 1981 року народження, в березні 2016 року звернулася до гастроентеролога з приводу скарг на періодичну діарею, блювання, рясне потовиділення, втому, висипання на шкірі, більше на шкірі обличчя. Була направлена на фіброгастроудоденоскопію та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. За даними інструментальних досліджень встановлений діагноз: хронічний панкреатит у стадії загострення. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. Призначено курс лікування, що на деякий час приніс полегшення. З 2016 року по 2018 рік пацієнтка не зверталася по медичну допомогу. При появі вищезгаданої симптоматики займалася самолікуванням. У вересні 2018 року її стан різко погіршився: з'явилися задишка, виражена слабкість, відбулася значна втрата ваги, виник біль у грудному відділі хребта. Самостійно пройшла УЗД черевної порожнини, малого таза, у результаті було виявлено новоутворення тіла підшлункової залози, множинні утворення печінки. У зв'язку з цим пацієнтка була направлена на консультацію до онколога. 07.10.2018 була проведена КТ ОГК, ОЧП, ОМТ з контрастом. На КТ: ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3 × 1,2 см). Вторинне ураження печінки, правої легені, лімфаденопатія заочеревинних метастатичних вузлів. Біопсія новоутворення не виконувалася! За даними КТ-діагностики був встановлений діагноз: рак тіла підшлункової залози T₂N_xM_x. Метастази в печінку, праву легеню. Стадія 4. Клінічна група 2.

З листопада 2018 року по лютий 2019 року проводилися 3 курси ПХТ за схемою: гемцитабін 1000 мг/м² в/в у 1-й і 8-й дні 21-денного курсу + цисплатин 75 мг/м² в/в у 1-й день. Дані курси хіміотерапії, зі слів хворої, вона переносила з вираженою інтоксикацією. 15.02.2019 на КТ ОГК, ОЧП, ОМТ з контрастом: КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3 × 1,4 см), незначне збільшення розмірів вторинних уражень печінки, метастази правої легені. Лімфаденопатія заочеревинних лімфатичних вузлів. Поява підозрілого вогнища в тілі S₂.

У лютому 2019 року стан пацієнтки погіршився — посилилася задишка, з'явилися шкірний висип, слабкість, почастишала діарея. Було рекомендовано симптоматичне лікування за місцем проживання. 26.02.2020 вона одержала іншу думку фахівця, у зв'язку з чим проведена біопсія новоутворення підшлункової залози. 06.03.2020 при патогістологічному дослідженні отримано висновок: високодиференційована (G₁) нейроендокринна пухлина

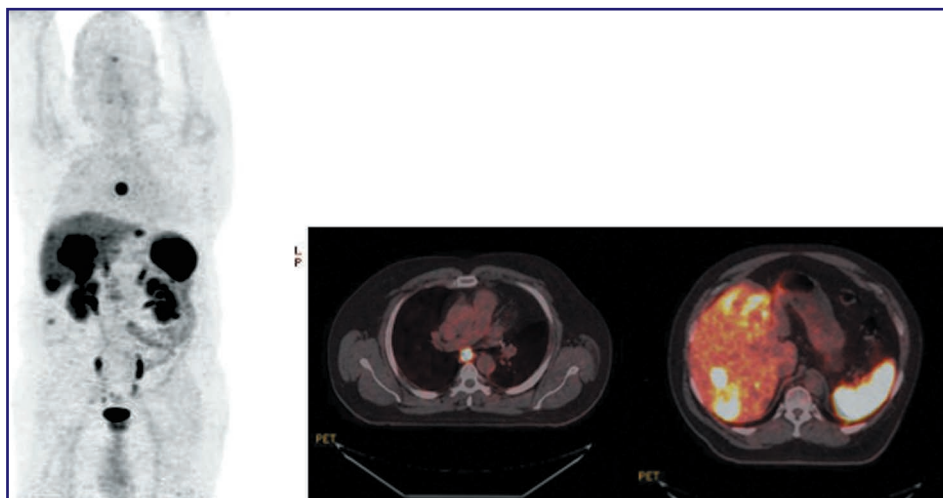


Рисунок 4

підшлункової залози. Типовий карциноід. Ki-67 — 1 %. Від діагностики ПЕТ-КТ з Ga-68 DOTATATE пацієнтка відмовилася. Без додаткового обстеження було прийнято рішення про термінове призначення препарату Соматулін® Аутожель® 120 мг на 21 день, перше введення якого здійснено 09.03.2020. Через 8 днів загальний стан пацієнтки покращився. При біохімічному дослідженні маркерів НЕП (23.03.2020) рівень хромограніну А становив 5427 нг/мг. 24.03.2020 проведена остеосцинтиграфія, що не виявила вторинного ураження кісткової системи. Встановлено діагноз: нейроендокринна карцинома (типовий карциноід) тіла підшлункової залози з вторинним ураженням печінки, правої легені T_{2c} N_x M₁, G₁. Стадія 4, клінічна група 2.

Рівень хромограніну А (на 20.06.2020) — 1221 нг/мг. Пацієнтка продовжує отримувати Соматулін® Аутожель® у дозі 120 мг на 21 день. Останнє введення препарату — в листопаді 2020 року. Контроль хромограніну А (від 21.09.2020) — 530 нг/мг. 16.11.2020 проведена КТ ОГК, ОЧП, ОМТ з контрастом, на якій виявлено КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (1,7 × 0,9 см), вторинне ураження печінки, правої легені. Відзначена незначна позитивна динаміка у вигляді зменшення новоутворення підшлункової залози й розмірів вторинного ураження легені. Розміри новоутворення правої легені стабільні. На даний момент шкірний висип не спостерігається, вага пацієнтки стабілізувалася, діарея виникає рідко.

У наступному випадку з практики пацієнтка, 1967 року народження, з 2014 року пред'являла скарги на кашель, але, зі слів її дочки, лікарі при зверненні й обстеженні пацієнтки не надавали цьому значення. У 2016 році на оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки виявлено фіброзні зміни в легенях. У 2018 році на флюорографії зміни відсутні. Тоді ж на УЗД виявлено утворення в печінці, значення якому не надали. Також у 2018 році була проведена холецистектомія, після якої пацієнтка почала відзначати сильний кашель, почервоніння обличчя і шиї, набряклість обличчя, надмірне потовиділення й різке зниження ваги.

У 2019 році на оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки виявлено фіброз і пневмонію. Призначено курс антибіотикотерапії. Однак, незважаючи на проведене лікування, на контрольній рентгенограмі ОГК зміни зберігалися, у зв'язку з чим пацієнтка була направлена до пульмонолога, а потім до онколога. На КТ від 13.03.2019 картина відповідає центральному сансег pulmonum dextrae, що ускладнений ателектазом верхньої частки легені з інвазією верхньочасткового бронха і верхньочасткової гілки правої легеневої артерії, пролабує в ділянку середостіння. Метастатичне ураження паренхіми печінки до 35 %, дрібновогнищеве утворення лівої надниркової залози (метастази), кістковий канцероматоз склеротичного характеру. Також була проведена МРТ, на якій виявлені ознаки множинного вторинного (метастатичного) ураження кісток склепіння черепа, церебральної васкулопатії, за візуальною шкалою Fazekas gr. I; DVA лівої півкулі мозочка. На КТ від 13.09.2019 виявлено

ознаки об'ємного утворення верхньої частки правої легені з поширенням на корінь правої легені й середостіння, вторинної зміни лімфовузлів зазначеної локалізації, вторинних змін плеври, печінки, кісткової системи. Стабілізація процесу.

При імуногістохімічному дослідженні фрагмента пухлини бронха визначено, що гістологічна будова пухлини й імунофенотип пухлинних клітин відповідають типовому карциноїду (високодиференційованій нейроендокринній пухлині). Рівень хромограніну А (09.04.2019) — 3896 мкг/л, серотоніну — 563 нг/мл. Встановлений діагноз: типовий карциноід (Ki-67 — 2 %).

Улітку 2019 року в Ізраїлі була проведена ПЕТ-КТ з галіумом. У конгломераті медіастинальних лімфовузлів відзначені лімфовузли з підвищеним накопиченням Ga Tate. Білатерально в плевральному потовщенні спостерігається патологічно збільшене накопичення Ga Tate. У правій і лівій частках печінки в метастатичних утвореннях відзначається підвищене накопичення Ga Tate різної інтенсивності. Суміжно з лівою і правою частками печінки в капсульно перитонеально розташованих утвореннях відзначено патологічне збільшення накопичень Ga Tate. Зліва в параорбітальній ділянці в лімфовузлі, оціненому як метастатичний, спостерігається патологічно збільшене накопичення Ga Tate. У кістках спостерігаються великі ділянки патологічно збільшеного накопичення Ga Tate.

У квітні 2019 року пацієнтці призначений Соматулін® Аутожель® у дозі 120 мг. Уже на початку прийому зникла діарея і втома, зменшилися кашель і почервоніння шкіри обличчя й шиї.

У лютому 2020 року на ПЕТ-КТ з Ga-68 DOTATATE спостерігається незначне прогресування захворювання — збільшення розмірів утворення в плеврі справа й печінці. 03.03.2020 — хромогранін А — 506,9 мг/мл. Отримала 22 курси препарату Соматулін® Аутожель® 120 мг, 13 курсів зомети 4 мг. Своєчасно проходила консультації ендокринолога й кардіолога.

Близько 2 місяців тому стан пацієнтки погіршився, що вимагало зміни лікування на Lu-177 DOTATATE. В Україні отримати таке лікування неможливо через відсутність реєстрації препарату. Тому пацієнтка пройшла 2 курси терапії з Lu-177 DOTATATE в Польщі. Протягом усього цього часу прийом препарату Соматулін® Аутожель® 120 мг не припинявся.

У листопаді 2020 року стан пацієнтки погіршився: підвищилася температура тіла до 38,0 °С, з'явилися виражені болі в кістках і м'язах, слабкість. Виконана КТ ОГК, на якій відзначається поява випоту в правій плевральній порожнині, збільшення частини вузлових утворень уздовж плеври правого геміторака, наростання склеротичних змін у кістках. В іншому картина КТ без суттєвої динаміки. На даний момент пацієнтка отримує стаціонарне лікування. Стан покращився.

Клінічний випадок НЕП шлунка навів доктор медичних наук, професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Богдан Вікторович Сорокін.

Пацієнтка, 1950 року народження, звернулася зі скаргами на тахікардію, запаморочення, пітливість на тлі припливів жару без підвищення температури. Обстежилась у провідній клініці з приводу вузлового зоба. Тоді ж на УЗД була візуалізована кіста правого яєчника. В одній з онкологічних клінік у лютому 2018 р. була виконана операція — екстирпація матки з придатками. При патогістологічному дослідженні зроблено висновок про цистоаденому правого яєчника. Під час обстеження також були виявлені два поліпи шлунка 4 мм у діаметрі. Рекомендоване спостереження, біопсія не проводилася.

На першому контрольному огляді в липні 2018 року виконано езогастродуоденоскопію (ЕГДС) — збільшення вузлів не зафіксовано. На наступному огляді в квітні 2019 року відзначалося збільшення вузла. Була виконана біопсія, що дозволила виявити нейроендокринну пухлину. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ): G₂, Ki-67 — 4 %. Рівень гастрину — 2700 пг/мл (норма — 13–115 пг/мл), хромогранін А — 681 нг/мл (норма — 27–94 нг/мл). При проведенні ЕД-відеоскопії — в середній третині шлунка по малій кривизні, ближче до передньої стінки, спостерігалися 2 підслизових утворення — 7,1 × 4,9 мм і 5,8 × 3,7 мм округлої форми, у межах слизової оболонки й підслизового шару, без ознак інвазії в м'язовий шар шлунка. На межі тіла дна шлунка, по передній стінці, виявлено внутрішньослизове утворення 5,3 × 3,4 мм у межах слизової оболонки, переважно з гіперехогенними компонентами. На спіральній КТ трьох зон: дивертикулоз сигмоподібної і низхідної кишки. По малій кривизні в ділянці верхньої і середньої третини є поліпоподібне гіперваскулярне утворення шлунка розмірами 9 × 7 мм і 7 × 5 мм. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Контури шлунка чіткі. За даними ІГХ: хромогранін А — позитивний, синаптофізин — позитивний, Ki-67 — 4 %. На підставі всього вищеперахованого встановлений діагноз: нейроендокринна пухлина шлунка G₂ T₁ N₀ M₀.

Пацієнтка має супутню патологію — проліферативну лейоміому тіла матки, цистоаденому правого яєчника, після пангістеректомії I типу, а також ішемічну хворобу серця. Дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II стадії. Варикоз підшкірних вен обох гомілок. Хронічна венозна недостатність II. Цукровий діабет 2-го типу. Жовчнокам'яна хвороба, конкремент 20 × 15 мм.

Для визначення інвазивності росту пухлини була проведена ультразвукова діагностика. У травні 2019 року виконана операція — ендоскопічна туморектомія (3 НЕП шлунка). Після операції призначена терапія синтетичними аналогами соматостатину пролонгованої дії — Соматулін® Аутожель® 120 мг і спостереження. Маркери НЕП (15.06.2019): хромогранін А — 517 нг/мл (зменшення на 164 нг/мл) і гастрин — 1551 пг/мл (зменшення на 1149 пг/мл). Надалі динаміка маркерів НЕП визначалася після кожної ін'єкції препарату Соматулін® Аутожель® 120 мг.

Після 1-ї ін'єкції: гастрин — 521 пг/мл (зменшення на 1030 пг/мл) і хромогранін А — 195 нг/мл (зменшення на 322 нг/мл).

Після 2-ї ін'єкції: гастрин — 289 пг/мл (зменшення на 232 пг/мл) і хромогранін А — 176 нг/мл (зменшення на 19 нг/мл).

Після 3-ї ін'єкції: гастрин — 299 пг/мл (збільшення на 10 пг/мл) і хромогранін А — 212 нг/мл (збільшення на 36 нг/мл).

Після 4-ї ін'єкції: гастрин — 698 пг/мл (збільшення на 399 пг/мл) і хромогранін А — 199 нг/мл (зменшення на 13 нг/мл).

Після 5-ї ін'єкції: гастрин — 564 пг/мл (зменшення на 134 пг/мл) і хромогранін А — 238 нг/мл (збільшення на 39 нг/мл).

У період з липня по жовтень 2019 року ендоскопічний контроль з біопсії не виявив НЕП. КТ — без змін порівняно з попереднім. На ЕГД-відеоскопії виявлено одиначне утворення, підозріле на НЕП. На УЗД шлунка виявлена нова пухлина шлунка, проведена ендоскопічна туморектомія за типом SMD. Патогістологічне дослідження (ПГД) і ІГХ: хромогранін А — позитивний, синаптофізин — позитивний, загальний цитокератин — позитивний. Ki-67 — менше за 1 %.

Після проведеної операції тривало спостереження за пацієнткою, визначалися маркери НЕП у динаміці. 29.02.2020: гастрин — 147 пг/мл, хромогранін А — 87 нг/мл; 21.04.2020: гастрин — 273 пг/мл, хромогранін А — 276 нг/мл; 05.06.2020: гастрин — 292 пг/мл, хромогранін А — 288 нг/мл. 17.06.2020 було проведено ендоскопічний контроль, за допомогою якого виявлене одне утворення діаметром 3 мм, підозріле на НЕП. ПГД не підтвердило НЕП, було зроблено висновок про грануляційний поліп. 01.08.2020 — гастрин — 682 пг/мл, хромогранін А — 486 нг/мл. З'явився клінічний симптом — підвищена пітливість.

Було продовжено лікування Соматуліном® Аутожель® 120 мг. Після 6-ї ін'єкції гастрин — 207 пг/мл, хромогранін А — 161 нг/мл; після 7-ї ін'єкції гастрин — 200 пг/мл, хромогранін А — 299 нг/мл. На контрольній ЕГДС (05.11.2020): у середній третині шлунка виявлено утворення, підозріле на НЕП, діаметром 4 мм. Було видалене, ПГД виявило грануляційний поліп.

У даний час пацієнтка перебуває під наглядом, її стан оцінюється як задовільний.

Після виступів спікерів відбулося обговорення наведених клінічних випадків. Професор О.О. Ковальов підкреслив, що в сучасних умовах неприпустиме проведення хіміотерапії без верифікації діагнозу. Це свідчить про поверхове ставлення до діагностики, а також до призначення лікування. Також професор рекомендував пацієнтці з олігометастазами в печінку розглянути можливість трансплантації печінки, а пацієнтці з типовим карциномомом — додавання імунотерапії, зазначивши, що показанням до її призначення є мікросателітна нестабільність, незалежно від фенотипу й анатомії пухлини. Професор Б.В. Сорочкін акцентував увагу на розвитку нових можливостей переведення слабоімуногенної пухлини в імуногенну, що дозволить підвищити ефективність імунотерапії в майбутньому.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 615.457

Вибір андроген-деприваційної терапії раку передміхурової залози в сучасних умовах

Рак передміхурової залози (РПЗ) — одна з найбільш поширених злоякісних пухлин у чоловіків літнього й старшого віку. В економічно розвинених країнах ця патологія виходить на перше місце у структурі захворюваності й посідає друге місце серед причин смерті від онкологічних захворювань після раку легень. Прихований перебіг хвороби, схильність до раннього метастазування — причина того, що частота виявлення РПЗ на стадії внутрішньозалозистого вогнища становить близько 10 %, а у 85–95 % радикальне хірургічне лікування є неможливим. Згідно з рекомендаціями Американської урологічної асоціації (AUA), першою лінією терапії за наявності ознак поширення чи метастазування РПЗ є призначення андроген-деприваційної терапії (АДТ).

27 листопада 2020 року відбулась науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Мовембер-2020. Рак передміхурової залози — UPDATE», присвячена міжнародному проєкту боротьби з раком простати Movember («Вусатий листопад», або «Вусопад»), у рамках якої розглядалися найважливіші питання сучасних можливостей діагностики й лікування раку передміхурової залози.

З доповіддю «Вибір андроген-деприваційної терапії раку передміхурової залози в сучасних умовах» виступив кандидат медичних наук, доцент кафедри урології Дніпропетровської медичної академії Микита Юрійович Поліон.

Пандемія COVID-19 внесла свої корективи в лікування пацієнтів з раком передміхурової залози. Європейське товариство медичної онкології (ESMO), Європейська асоціація урологів (EAU), Національні керівництва Міністерства охорони здоров'я спонукають зосередитись на впливі цієї швидко поширюваної вірусної інфекції на онкологічних пацієнтів. Хворі на рак більш чутливі до інфекції, ніж особи без онкологічних захворювань, оскільки малігнізація і протипухлинна терапія призводять до імуносупресивного стану. Тому необхідна мінімізація амбулаторних відвідувань і вибірково госпіталізація (тільки при ускладненні РПЗ), що може допомогти у зменшенні рівня інфікування.

Важливу роль у цей час відіграє комплаєнс — готовність пацієнта виконувати рекомендації лікаря, його сумлінність і схильність до лікування. Комплаєнс

розглядається як один з найважливіших чинників, що визначають загальну ефективність фармакотерапії. На комплаєнс впливає частота дозування препарату, кількість таблеток на добу, лікарська форма препарату (нерідко нею не можна приховати неприємний смак препарату або вона незручна для застосування), швидкість настання очікуваного лікувального ефекту, побічні ефекти лікування — спалах, місцеві реакції, ціна препарату й вартість усього курсу лікування.

Далі доповідач звернув увагу на використання андроген-деприваційної терапії, що є доцільною для лікування місцево-поширеного й метастатичного раку передміхурової залози. Однак при її призначенні необхідно зробити вибір на користь застосування агоністів або антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). При цьому слід враховувати серцево-судинний ризик, зниження/відновлення тестостерону, зручність і небажані явища при їх застосуванні, вартість терапії, у тому числі в умовах пандемії COVID-19.

У популяційному дослідженні, проведеному в США (Sturgeon K.M. et al., 2019), вивчалася смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в онкологічних пацієнтів. З цією метою було проаналізовано 3 234 256 хворих на рак між 1973 і 2012 роками. У цій репрезентативній вибірці 49,3 % хворих на рак померли або від раку, або від серцево-судинних захворювань протягом цього періоду. Серед хворих на рак передміхурової залози 17,6 % померло від раку, 16,6 % — від серцево-судинних захворювань. Причому з 1990-х років відзначалося зростання смертності хворих з РПЗ від серцево-судинних захворювань. Це пояснювалося тим, що з 1985 року для лікування РПЗ стали застосовуватися агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, які збільшують серцево-судинний ризик. З цього часу серцево-судинна смертність превалює над смертністю від РПЗ.

У зв'язку з цим агентство FDA попереджає про підвищений ризик діабету й деяких серцево-судинних захворювань (інфаркт, раптова серцева смерть, інсульт) у чоловіків, які отримують медикаментозне лікування раку передміхурової залози. Також FDA рекомендує виробникам агоністів ГнРГ повідомляти пацієнтів про ці факти.

У французькому популяційному дослідженні вивчався кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із РПЗ, які отримують андроген-деприваційну терапію — агоністи

або антагоністи ГнРГ. Ризик серцево-судинних захворювань виявився різним при різних формах лікування. Однак імовірність клінічно значущої різниці при порівнянні антагоністів і агоністів видавалася досить низькою. Автори дослідження дійшли висновку, що у випадку, коли краща загальна й раково-специфічна виживаність без погіршення якості життя є проблемою для клініцистів, серцево-судинна патологія є вирішальною при виборі андроген-деприваційної терапії.

У ретроспективному аналізі даних 2382 пацієнтів з РПЗ від 75 страхових компаній Німеччини протягом 3 років спостереження вивчалась інформація щодо реальної клінічної практики при застосуванні схем лікування різними аналогами ГнРГ і їх вплив на клінічні результати для пацієнтів із РПЗ термінальної стадії. Було встановлено, що найбільш частими ускладненнями при лікуванні агоністами й антагоністами ГнРГ є гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та інші кардіоваскулярні захворювання. Але ймовірність їх виникнення була нижчою в групі пацієнтів, які отримували антагоністи ГнРГ.

Наявність кардіоваскулярного ризику при призначенні агоністів і антагоністів ГнРГ вивчалася в дослідженні OPCRD, проведеному у Великій Британії в період з 2010 по 2017 рік. У ньому взяли участь понад 9000 пацієнтів з поширеним раком передміхурової залози, які перебували під наглядом 700 лікарів. Проводилися скринінг на наявність основних серцево-судинних захворювань, а також виявлення осіб з високим ризиком серцево-судинних подій, що є необхідним для покращання безпеки терапії в пацієнтів з РПЗ.

Результати дослідження продемонстрували безперечну перевагу антагоніста ГнРГ дегареліксу, що викликає значно меншу кількість серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, серцева недостатність, аритмії, ішемічна хвороба серця) порівняно з агоністами гонадотропін-релізінг-гормону. Автори наголошують на необхідності регулярного проведення стратифікації кардіоваскулярного ризику перед початком терапії як необхідного чинника для зменшення смертності пацієнтів з РПЗ від серцево-судинних захворювань.

Про перевагу використання антагоністів ГнРГ замість агоністів свідчать і дані метааналізу, результати якого були наведені на щорічному конгресі EAU (Абуфара М., Бріганті А., Шаріат Ш. та ін., *European Urology*, 27.06.2020). Він був заснований на результатах ретроспективного аналізу сукупних даних 8 проспективних порівняльних досліджень, у яких 2646 чоловікам шляхом рандомізації було призначено лікування антагоністом ГнРГ (дегарелікс, $n = 1646$) або агоністом ГнРГ ($n = 986$).

Обидві лікувальні групи були схожі за вихідними характеристиками і за наявністю в анамнезі ССЗ. Параметри, пов'язані з ССЗ (наприклад, прийом статинів, підвищений артеріальний тиск, діабет, рівень холестерину понад 6,2 ммоль/л), також були дуже близькими. Аналіз серцево-судинних ускладнень включав смерть з будь-яких причин або наявність серцево-судинних ускладнень (стани, що загрожують життю або вимагають госпіталізації). Ускладнення визначали як арте-

ріальні/емболічні/тромботичні; геморагічні/ішемічні цереброваскулярні; інфаркт міокарда або інше ішемічне захворювання серця залежно від того, яке ускладнення розвинеться раніше.

Аналіз часу до розвитку ускладнення в пацієнтів, які страждали від ССЗ до початку лікування досліджуваними препаратами, показав, що протягом першого року терапії ризик серйозного серцево-судинного ускладнення або смерті в чоловіків, які отримували дегарелікс, був вірогідно нижче, ніж у тих, кого лікували агоністом ГнРГ ($p = 0,002$). Частота небажаних реакцій при застосуванні антагоністів і агоністів ГнРГ становила 68 і 73 %, серйозних явищ — 9,8 і 11 % відповідно.

На конференції ASCO в червні 2020 року були подані результати дослідження III фази HERO, у якому протягом 48 місяців порівнювався кардіоваскулярний ризик при призначенні перорального антагоніста ГнРГ і агоніста ГнРГ лейпрореліну. Встановлено, що число великих кардіоваскулярних подій при застосуванні антагоніста ГнРГ було у 2 рази нижче, ніж при призначенні лейпрореліну.

У 2008 р. було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження CS21, що порівнює ефективність і безпеку препарату дегарелікс із застосуванням лейпрореліну в дозі 7,5 мг у хворих РПЗ, що мають показання до андрогенної депривації (Vocson-Gibod L., 2008).

У дослідження було включено 610 пацієнтів, рандомізованих на три групи. I група ($n = 202$) — пацієнти, які отримували дегарелікс у початковій дозі 240 мг підшкірно одноразово на місяць і підтримуючій — 160 мг підшкірно 1 раз на місяць. II група ($n = 207$) після введення аналогічної стартової дози продовжила лікування дегареліксом по 80 мг підшкірно 1 раз на місяць. III (контрольній) групі вводили аналог ГнРГ лейпрорелін по 7,5 мг внутрішньом'язово також 1 раз на місяць. Усіх пацієнтів спостерігали протягом одного року.

Основною метою дослідження було визначення ймовірності зниження рівня тестостерону менше за 0,5 нг/мл при всіх щомісячних вимірюваннях, з визначенням частки пацієнтів з піками тестостерону й концентрацією тестостерону $\leq 0,5$ нг/мл на 3-й день після введення дегареліксу (для виключення мікрохвиль коливань тестостерону). Оцінювали динаміку рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) у відсотках від вихідного рівня до 28-го дня після введення препарату і час до максимального зниження ПСА, а також частоту й тяжкість побічних ефектів.

Результати дослідження показали, що дегарелікс в обох групах однаково ефективно знижував тестостерон порівняно з агоністами ГнРГ. Крім того, зниження рівня тестостерону відбувалося значно швидше в групах, які отримували дегарелікс. На 3-тю добу після ін'єкції в обох групах дегареліксу було відзначено 96% зниження рівня тестостерону. У цей же час у групі, яка отримувала лейпрорелін, у 80 % пацієнтів відзначений пік підвищення тестостерону приблизно на 65 %. Надалі обидва препарати однаково підтримували рівень тестостерону нижче за кастраційний.

У пацієнтів, які отримували дегарелікс, не відзначено хвилеподібного підвищення рівня тестостерону

після першої ін'єкції, у той час як при лікуванні лейпрореліном стрибок тестостерону спостерігали у 8 осіб (5%), причому в половині з них концентрація гормону перевищила 0,5 нг/мл. Під час дослідження також було показано, що дегарелікс викликає більш швидке зниження ПСА: у групах дегареліксу на 7-му добу зниження становило 64–65%, у той час як у тих, хто отримував аналоги ГнРГ, — лише 18%.

У 2010 р. був проведений додатковий аналіз результатів, який показав, що дегарелікс має великий вплив на виживаність без біохімічного рецидиву, причому такий вплив виявився особливо вираженим у пацієнтів з поширеними стадіями захворювання і початково високим рівнем ПСА.

Автори дослідження дійшли висновку, що дегарелікс порівняно з лейпрореліном викликає більш швидке пригнічення тестостерону без первинного підйому його рівня. При цьому відсутні мікрохвилі і, відповідно, ризик виникнення спалаху клінічних симптомів. У свою чергу, надійний контроль тестостерону покращує комплаєнс і забезпечує кращий перебіг РГЗ.

У дослідженні HERO у пацієнтів з РПЗ, які отримують терапію пероральним антагоністом ГнРГ, відзначалося зниження рівня тестостерону вже на першому тижні. На 15-й день супресія тестостерону нижче за 50 нг відзначалася у 90,9% пацієнтів, які отримують пероральний антагоніст, і лише у 12% хворих, які застосовували агоніст ГнРГ.

Потім доповідач приділив увагу питанню призначення антиандрогенів і небажаним явищам, пов'язаним з їх застосуванням. Він підкреслив, що стероїдні антиандрогени часто викликають серцево-судинні побічні ефекти. Для нестероїдних антиандрогенів характерні небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, порушення функції печінки, особливо при призначенні флутаміду; ефект антабусу, проблеми з адаптацією до світла/темряви та інтерстиціальний пневмоніт — при застосуванні нілутаміду.

Далі доповідач повідомив про вартість андроген-деприваційної терапії агоністами й антагоністами ГнРГ. У фармакоекономічному дослідженні, проведеному у Великій Британії (Lee D.), вивчалася економічна доцільність призначення дегареліксу й лейпрореліну в комбінації з антиандрогеном. Було виявлено, що призначення дегареліксу економічно вигідніше і є на 3633–4310 EUR дешевшим порівняно з комбінацією лейпрореліну й антиандрогену.

В аналогічному дослідженні, проведеному в США, при аналізі економічної ефективності за моделлю Маркова встановлено, що приріст коефіцієнта економічної ефективності (ICER) для дегареліксу становив 245 доларів США, з урахуванням якості життя. Тобто дегарелікс забезпечує економічно ефективне лікування АДТ.

Фармакоекономічне дослідження застосування лікарського препарату дегарелікс для лікування гормонзалежного раку передміхурової залози порівняно з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону було проведено А.Г. Толкушиним і Н.Л. Погудіною. Було встановлено, що використання дегареліксу порівняно

з лейпрореліном характеризується більш сприятливим профілем ефективності й безпеки (за всіма розглянутими в аналізі критеріями). Середня кількість місяців без прогресування в базовому сценарії моделювання становила 27,9 і 20,1 при застосуванні дегареліксу й агоніста ГнРГ відповідно.

Незважаючи на більш високу вартість терапії без прогресування (4842 і 3615 EUR відповідно), застосування дегареліксу замість агоністів ГнРГ приводить до істотного зниження прямих медичних витрат бюджету на лікарське забезпечення в рамках програми державних гарантій — на 31% (17 833 проти 25 725 EUR), а також до зниження показника «витрати/ефективність» (640 EUR на місяць проти 1277 EUR без прогресування РПЗ).

На завершення свого виступу доповідач повідомив про результати італійського дослідження, подані в серпні 2020 року. Дослідження вивчало ризик розвитку інфекції SARS-CoV-2 у 4532 пацієнтів, які отримували андроген-деприваційну терапію з приводу поширеного раку передміхурової залози. Під час дослідження було встановлено, що онкологічні пацієнти мають підвищений ризик зараження SARS-CoV-2 порівняно з неонкологічними. Однак пацієнти з раком передміхурової залози, які отримують АДТ, частково захищені від інфекції SARS-CoV-2 порівняно з пацієнтами, які не отримували дану терапію.

У дослідженні, проведеному в Mount Sinai School of Medicine, взяли участь пацієнти з раком передміхурової залози і SARS-CoV-2 (ПЛР+), які перебували на лікуванні в період з 01.03.2020 до 04.06.2020. Результати дослідження показали, що група хворих з РПЗ, які отримують андроген-деприваційну терапію, асоціювалася з більш низькими показниками госпіталізації ($p < 0,02$), потреби в додатковому призначенні кисню ($p = 0,036$), з нижчою частотою інтубації ($p = 0,192$) і смерті ($p = 0,22$).

Це пояснюється тим, що завдяки гену TMPRSS2, контрольованому андрогенними рецепторами, вірус SARS-CoV-2 може захопити ACE2 і продовжувати потрапляти до легень. Чоловічі гормони, і в першу чергу тестостерон, активують рецептор андрогенів і змушують TMPRSS2 бути доступним на поверхні клітин для проникнення вірусу в легеневу тканину. Тому інгібування тестостерону пригнічує активацію рецептора, тим самим зменшує ризик зараження вірусом SARS-CoV-2 і тяжкість захворювання.

На підставі цієї інформації американська школа ветеранів провела порівняльне дослідження ефективності застосування комбінацій дегарелікс + допоміжна терапія і плацебо + допоміжна терапія серед пацієнтів з РПЗ і COVID-19 на кінцеві точки — смерть, потреба в госпіталізації, штучній вентиляції легень і додатковій оксигенації. Дослідження, проведене в період з 22 квітня по 28 жовтня 2020 року, показало перевагу в групі дегареліксу, що пояснювалося пригніченням вироблення тестостерону з подальшим пригніченням активності андрогенових рецепторів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.333-006.6-089.87

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229872>

Кравчун Т.А., Самусєва А.А., Зайчук В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Маркування як метод рутинного контролю відповіді пухлини на терапію

Резюме. Хірургічне лікування, як і раніше, залишається одним з основних методів комплексної терапії раку молочної залози. У зв'язку з широким використанням неоад'ювантного протипухлинного лікування все актуальнішим стає питання рутинного маркування пухлин. Ціль маркування — підвищення якості контролю пухлини після неоад'ювантної терапії та адекватного хірургічного лікування. В даному літературному огляді ми розглянемо методи встановлення міток для візуалізації пухлинного вузла.

Ключові слова: рак молочної залози; маркування пухлини; неоад'ювантна хіміотерапія

Вступ

З розвитком медицини лікування злоякісних пухлин стає більш персоналізованим і спрямованим на продовження тривалості та якості життя пацієнта.

Найдавнішим та основним методом лікування раку молочної залози (РМЗ) є хірургічний, але перші спроби відзначалися великою травматизацією для пацієнта. З часом лікарі почали вивчати канцерогенез більш детально, що вносило свої корективи в методи лікування та їх об'єми. Одним із перших, хто точно описав різні пухлини молочної залози та техніку їх видалення, є С. Galenus [1]. Надалі успішну роботу з лікування РМЗ продовжив французький хірург J.L. Petit. Він вважав, що потрібно видаляти молочну залозу, регіонарні лімфатичні вузли та грудний м'яз. Надалі свій внесок у боротьбу з РМЗ зробив американський хірург W.S. Halsted, який технічно вдосконалив операцію та назвав її «радикальна мастектомія» [2]. Операція включала моноблочне видалення молочної залози разом з грудними м'язами і жировою клітковиною пахвинної ділянки з лімфатичними вузлами, перерізався грудний нерв і торакодорзальний судинно-нервовий пучок. Припускалося, що чим більший радикалізм операції, тим кращий ефект лікування. Через це розробили методику «надрадикальних операцій», в яких видаляли загруднинні лімфатичні вузли одним блоком з реберними хрящами і міжреберними м'язами, надключичними лімфатичними вузлами, круглий і зубчастий м'язи. Ця операція мала низку дефектів: деформацію грудної клітки, порушення функції руки, виникнення

плекситів і формування «крилоподібної лопатки», що погіршували якість життя [3].

Такої практики радикалізму хірурги притримувалися до 50-х років ХХ ст. В 1943 році вийшла стаття, де було виділено низку факторів, що погіршували прогноз при хірургічному лікуванні та сприяли виникненню рецидивів [4]. На основі цих даних почали застосовувати такі методи лікування, як хіміотерапія, променева та гормональна терапії [5]. В 1948 році D. Pates і W. Dyson запропонували зменшити об'єм мастектомії без видалення великого та малого грудних м'язів і дали цій операції назву «модифікована мастектомія за Пейті — Дайсоном». Вона мала менше післяопераційних ускладнень, ніж мастектомія за Холстедом, і не погіршувала ефект у лікуванні [6].

Наступні менш травматичні мастектомії були започатковані в 1963 році R.R. Madden. Видалялась грудна залоза разом з лімфатичними вузлами I та II рівня, а III рівень видаляли лише при ураженні його метастазами. Було доведено, що не обов'язково видаляти грудний нерв при радикальній мастектомії, збереження якого зменшує післяопераційні ускладнення [7].

Проаналізувавши попередні методи лікування, дослідники встановили, що хворі помирають частіше не від рецидивів (15%), а від віддалених метастазів (80–85%) [8].

У наш час хірургічний метод застосовується в комбінації зі спеціальним медикаментозним лікуванням та променевою терапією, а тактику лікування обирають консиліумом. На вибір схеми лікування впливають молекулярні та біологічні властивості пухлини, розмір,

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Самусєва Анастасія Андріївна, старший лаборант кафедри онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a_samusieva@yahoo.com; контактний тел.: +38 (098) 835-38-07.

For correspondence: Anastasiia Samusieva, Senior Laboratory Assistant, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a_samusieva@yahoo.com; phone: +38 (098) 835-38-07.

локалізація та ступінь поширеності пухлинного процесу в організмі.

З часом онкохірурги почали розвивати напрямок органозберігаючих операцій на молочній залозі [9]. Вперше спробували провести органозберігаючу операцію у Німеччині. Надалі дослідники займалися вивченням ризиків виникнення рецидивів та виживаності пацієнтів після органозберігаючих операцій. З 1970 року і донині практикують органозберігаючу операцію при раку молочної залози, в об'єм якої входить видалення сектора молочної залози з пухлиною з регіонарною лімфаденектомією, за умови досягнення негативних країв резекції. До органозберігаючих операцій відносяться: лампектомія з регіонарною лімфаденектомією та онкопластичні втручання. Найбільш поширеною операцією є лампектомія з регіонарною лімфаденектомією. У 2006 році було доведено, що результати загальної виживаності при мастектомії або органозберігаючій операції у комбінації з післяопераційною променевою терапією не відрізняються. В обох випадках загальна виживаність і виникнення рецидивів не перевищують 10 % [10]. Також перевагою є естетичний ефект та якість життя. Об'єм оперативного втручання залежить від поширеності пухлини і співвідношення розміру пухлини й об'єму молочної залози.

Обов'язковою умовою виконання органозберігаючої операції є дослідження країв резекції та досягнення «чистоти» країв. Оцінка «чистоти» країв резекції проводиться інтраопераційно, при виявленні елементів пухлини рекомендується повторне видалення тканин для досягнення «чистоти» країв резекції, за неможливості виконання мастектомії, з метою забезпечення локального контролю над хворобою [12, 13].

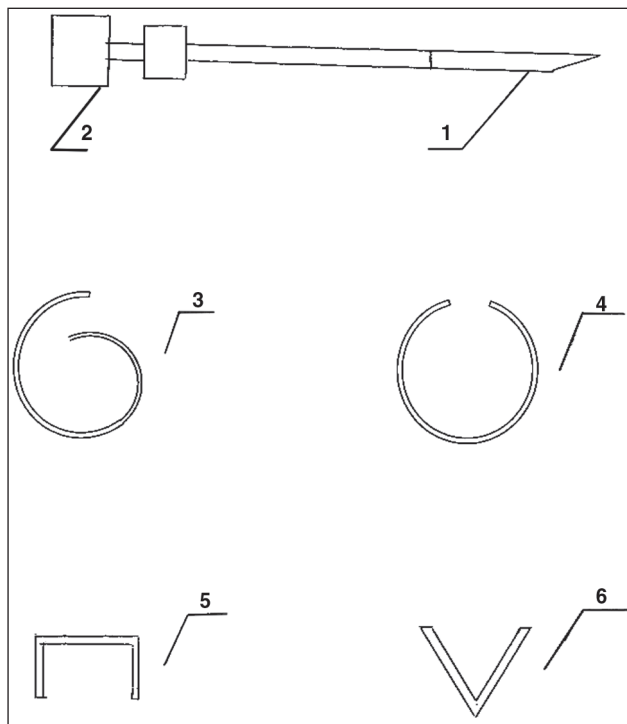
Інтраопераційне дослідження країв резекції допомагає зменшити відсоток місцевих рецидивів раку молочної залози. Було доведено, що в разі позитивного краю резекції ризик місцевого рецидиву збільшується в 2 рази [14].

Із вдосконаленням органозберігаючих операцій з'явилася можливість інтраопераційної оцінки стану лімфатичних вузлів. Для вирішення питання щодо зменшення об'єму лімфодисекції досліджується сигнальний лімфатичний вузол, який є першим на шляху відтоку лімфи від первинного вогнища. Ідентифікують сигнальний лімфовузол шляхом введення в оточуючі пухлину тканини спеціального барвника, за допомогою якого лімфовузол зафарбовується і його чітко видно при проведенні операції. До того ж використовують радіоактивний препарат, накопичення якого в лімфовузлах визначається ручним гамма-детектором. Також відомо застосування метиленового синього, гематоксиліну та еозину. У разі відсутності метастазів у сигнальному лімфовузлі ймовірність їх наявності в інших лімфовузлах низька, що дає можливість не виконувати подальшу лімфодисекцію [15].

З початком 2000-х років активно стала впроваджуватися неоад'ювантна поліхіміотерапія (НПХТ). Це лікування проводять перед хірургічним лікуванням для зменшення розмірів пухлини, що збільшує ймовірність органозберігаючих операцій та підвищує абластичність

операції і резектабельність пухлини [16]. Також було доведено, що НПХТ дозволяє перевести неоперабельні пухлини в операбельний стан майже у 90 % хворих, забезпечити виражений клінічний ефект у 60–90 % і повну патоморфологічну регресію у 12–30 % хворих. Тактику лікування обирають залежно від молекулярного підтипу пухлини, стану лімфатичних вузлів та віку пацієнта, використовуючи комбінації препаратів. Після чого оцінюють чутливість пухлини до терапії і коригують ад'ювантну терапію. НПХТ значно збільшує безрецидивний період і загальну виживаність у хворих з місцево-поширеним раком молочної залози [17].

Відповідь на НПХТ є важливим прогностичним маркером в лікуванні пацієнток з раком молочної залози. Найбільш бажаною метою НПХТ є повна патоморфологічна регресія, що вимагає введення такої додаткової опції, як маркування пухлини до початку лікування, для уникнення проблеми візуалізації місця первинної пухлини. Неможливість візуалізації пухлини або її первинного місця розташування призводить до збільшення ризику нерадикального лікування. Для цього використовують рентгеноконтрастне маркування країв пухлин, що дозволяє візуалізувати та адекватно планувати хірургічні втручання у пацієнтів, які отримують хіміотерапію [18]. Існують варіанти розмітки пухлини: татуаж, металічні маркери, радіоізотопи. Маркування ложа пухлин можливе як до початку лікування, так і під час оперативного втручання. Маркування під час операції доречно використовувати для того, щоб точно підвести дозу іонізуючого випромінювання до мішені, це значно зменшує променеве навантаження на здорові навколишні тканини.



**Рисунок 1. Прилад для внутрішньотканинного проколу та маркування пухлини (1, 2).
Форми міток (3–6)**

У даний час доступна велика кількість маркерів для розмічення пухлин молочної залози. Мітки різної форми та складу, які підбирають під особливості та можливості пацієнта, розміру та об'єму залози (рис. 1).

Види міток для маркування пухлин:

1. Металічні біологічні інертні (титан та його сплави, тантал, нержавіюча сталь, золото, платина та сплави на основі кобальту).
2. Полісинтетичні біологічні інертні (гідрогелеві капсули).
3. Радіоактивні (ROLL). Комбіновані радіоактивні.
4. Комбіновані (гідрогелеві з металічним маркером).

Металічні маркери довговічні, їх виготовляють з рентгеноконтрастних матеріалів, які відповідають усім нормам гігієни, міцності та якості. Не використовують кліпси чи сплави з феромагнітних матеріалів, адже при проходженні магнітно-резонансної томографії (МРТ) можливе їх переміщення під впливом потужного магнітного поля, що може призвести до зміщення кліпси та травмування органа [19].

Маркери доступні в двох варіантах: одиночна кліпса (без оболонки), малого розміру і більш зручна у введенні або кліпси з біологічно поглинаючим покриттям, які розроблені для поліпшення візуалізації ультразвуком, поліпшення гемостазу і зменшення можливості зміщення кліпси. Зазвичай мітки мають циліндричну або сферичну форму в розгорнутому вигляді, тобто виглядають як закручений дріт для легкої фіксації у пухлині та найближчих тканинах. Довжина маркерів може бути різною, від 3 до 10 мм, а діаметр від 0,3 до 2,0 мм. Встановлення маркерів можливо проводити під контролем ультразвукового дослідження (УЗД), мамографії, сонографії чи МРТ молочних залоз. Необхідні функції для мітки включають в себе довгострокову видимість на УЗД, точну видимість на МРТ, простоту розгортання та стійкість до зміщення. Хоча розміщення кліпси є технічно нескладною і безпечною процедурою при візуально-контрольованій біопсії, після установки маркера можуть виникати ускладнення у вигляді зміщення та екструзії кліпси, невдалого встановлення й алергічної реакції, гематом після втручання [20, 21].

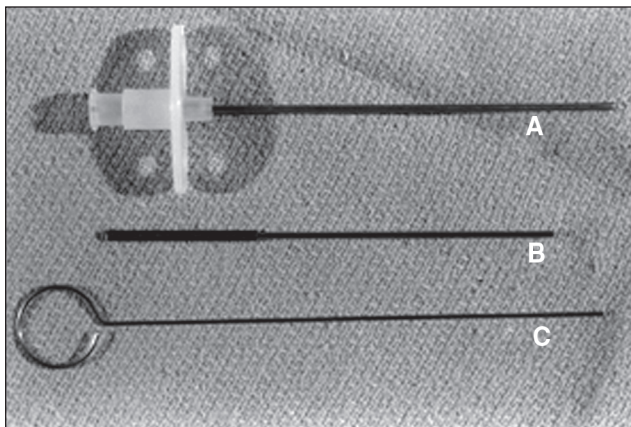


Рисунок 2. Голка для введення котушки: А — голка; В — інтродьюсер котушки; С — «штовхач»

Використовуватись маркери можуть як у жінок, так і чоловіків з різним розміром та об'ємом залози, також немає жодних вікових обмежень.

Існує безліч варіантів техніки маркування пухлин перед НПХТ для візуалізації необхідної зони резекції. Зазвичай використовують спеціальний інструмент, що містить пункційну голку, внутрішньотканинний маркер, мандрен у формі гачка із заокругленням на кінці. Положення маркера відносно краю пухлини контролюється одним із методів візуалізації [22]. Технічним результатом способу є забезпечення можливості розмітки пухлини для подальшої візуалізації [23]. У практиці використовуються маркери, що встановлюються шляхом одного проколу м'яких тканин. Результатом такого методу є забезпечення можливості мультитаргетної розмітки як одного пухлинного вузла (інтрагуморальний — трьома маркерами всередині пухлини; перитуморальний — за контуром пухлини та на межі зі здоровими тканинами), так і декількох. Таке маркування забезпечує мінімальне ушкодження та травматизацію молочної залози і збільшення абластики процедури. Проте існують методи встановлення відразу декількох маркерів по краях пухлини, причому потрібно робити декілька проколів. Це призводить до додаткової травматизації молочної залози, знижує абластику, тому цей метод не став загальноповсюдним у лікуванні даної патології.

Маркер не привносить ніяких незручних відчуттів для пацієнта, він не пальпується, за винятком випадків, коли він знаходиться близько до шкірних покривів. Відчуття дискомфорту чи больові відчуття можливі через біопсію, при якій встановлюється мітка, адже можливе утворення гематоми або набряку тканин.

Застосування методів маркування

У 2000 році було проведено дослідження М.Р. Ваєунінг із співавт., в якому вивчалися потенційні маркери для мамографії [23]. Дослідники відзначили чотири краї навколо ложа пухлини (медіальні, латеральні, каудальні, краніальні) за допомогою рентгеноконтрастних маркерів, якими у даному дослідженні були емболізаційні спіралі з платини. При встановленні спіралей трансдермально за допомогою спеціальної

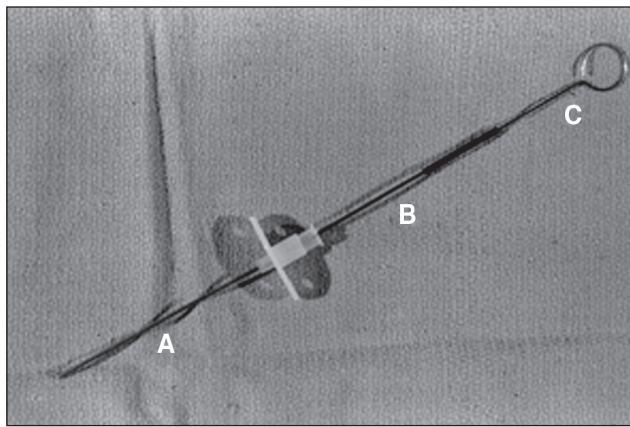


Рисунок 3. Зібраний вигляд пристрою для встановлення маркера

голки їх розмістили приблизно на 2 мм від видимого краю пухлини. Ця процедура підвищувала точність візуалізації і контролю первинної пухлини (рис. 2–4).

J. Nguyen et al. проаналізували дослідження, які проводилися у 410 пацієнтів, в яких було виконано маркування пухлини після НПХТ за допомогою рентгеноконтрастної кліпси (рис. 5) [24]. Практично можливим і клінічно корисним розміщення кліпс для передопераційної локалізації виявилось приблизно у 50 % хворих, в інших не було технічної можливості установити мітку через наявні мікрокальцинати та особливості пацієнтів. Рекомендації щодо розміщення міток:

— для пацієнтів з пухлиною менше ніж 2 см встановлення кліпс відбувалося до початку хіміотерапії;

— для пацієнтів з пухлинами розміром більше ніж 2 см рекомендували розміщення міток, коли розмір пухлини зменшиться на 50 %.

Дослідження показало, що таке маркування злоякісних новоутворень молочної залози у пацієнтів, які отримували НПХТ, забезпечувало кращий місцевий контроль незалежно від стадії та інших клініко-патологічних результатів. Автори дійшли висновку, що розміщення кліпс-маркерів має бути невід’ємною частиною підходу у лікуванні.



Рисунок 4. Платинова спіраль 1 см × 2 мм

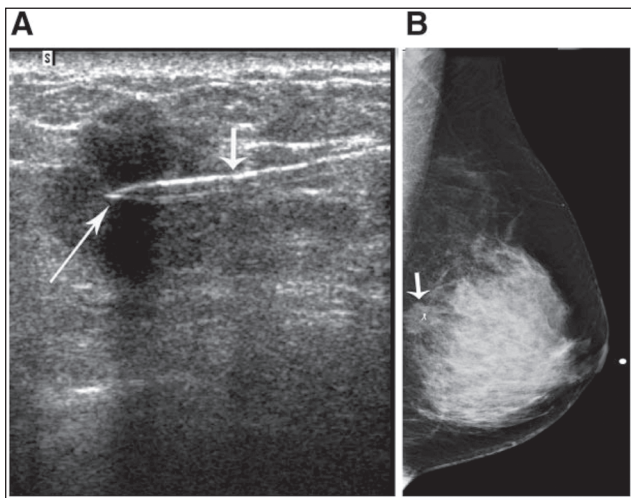


Рисунок 5. Розміщення мітки та післяпроцедурна мамографія рентгеноконтрастної кліпси в інвазивній протоковій карциномі

З 1996 по 1998 р. N. Dash та співавт. проводили дослідження впливу кліпси для тканинних маркерів у пацієнтів, які почали отримувати НПХТ з приводу раку молочної залози. Пухлини маркували за допомогою рентгеноконтрастної кліпси, яку встановлювали в ложе пухлини (рис. 6, 7). Під час досліду операція з встановлення кліпси проходила швидко й успішно для 50 %, а іншим 50 % пацієнтів за різних обставин не було встановлено міток. Маркування ложа пухлини таким методом було ефективним, адже у половини пацієнтів, в яких була встановлена кліпса, спостерігалась повна регресія пухлини. При інструментальних методах дослідження пухлинна маса не візуалізувалась, лише маркер [26].

У 2016–2017 рр. R. Shahzad і співавт. у Пакистані провели експеримент — маркування пухлин із застосуванням металічних кліпс зі сплавів кобальту у пацієнтів з РМЗ перед НПХТ. Дослідники використовували голку для люмбальної пункції та металічну кліпсу, яку розташовували по краях пухлини. Метод був використаний у 30 жінок віком від 21 до 60 років. Після НПХТ проведено органозберігаючі операції 28 пацієнткам (87,5 %). У всіх цих випадках метод не мав ніяких ускладнень зі встановленням кліпси та останні чітко візуалізувалися на мамографії. Ця процедура була економічно вигідною та простою у виконанні, свою функцію для візуалізації виконувала коректно [27].

A. Rūlan і співавт. у 2018 році вперше був проведений дослід використання нової ультразвукової системи кліпс-маркерів для локалізації пухлини як у молочних залозах, так і у лімфатичних вузлах за допомогою кліпси Tumark Vision (рис. 8–12) [28]. Мітка виготовлена з 48 одиничних нітинолових дротів, біосумісного металевого сплаву, які скорочуються. Система має вигляд дротяної сітки та фіксується 2 нікотилловими ковпачками, що призводить до гіперехогенної відповіді маркерного матеріалу.

За рахунок округлої форми кожного дроту виникає відбиття звукових хвиль. Мітка залишатиметься стабільною у тканині протягом декількох місяців. Конфігурація 48 одинарних дротів у сферичній формі дозволяє виконати 3D-моделювання. Це робить мітку добре помітною під різними кутами та у різних положеннях. Матеріал має дуже пружні характеристики, тому після випуску з канюлі мітки вона миттєво розгортається до сферичної форми навіть у досить твердих тканинах [30].

Під час досліду всім пацієнтам без виключення було встановлено мітки. У жодного пацієнта не було вияв-

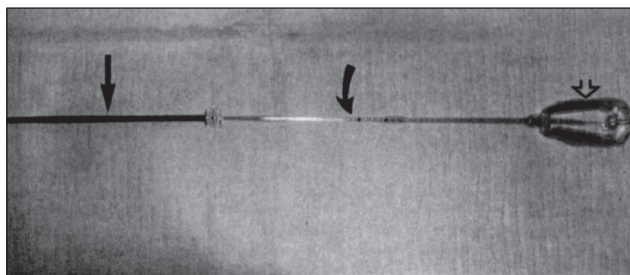


Рисунок 6. Інструмент у зібраному вигляді

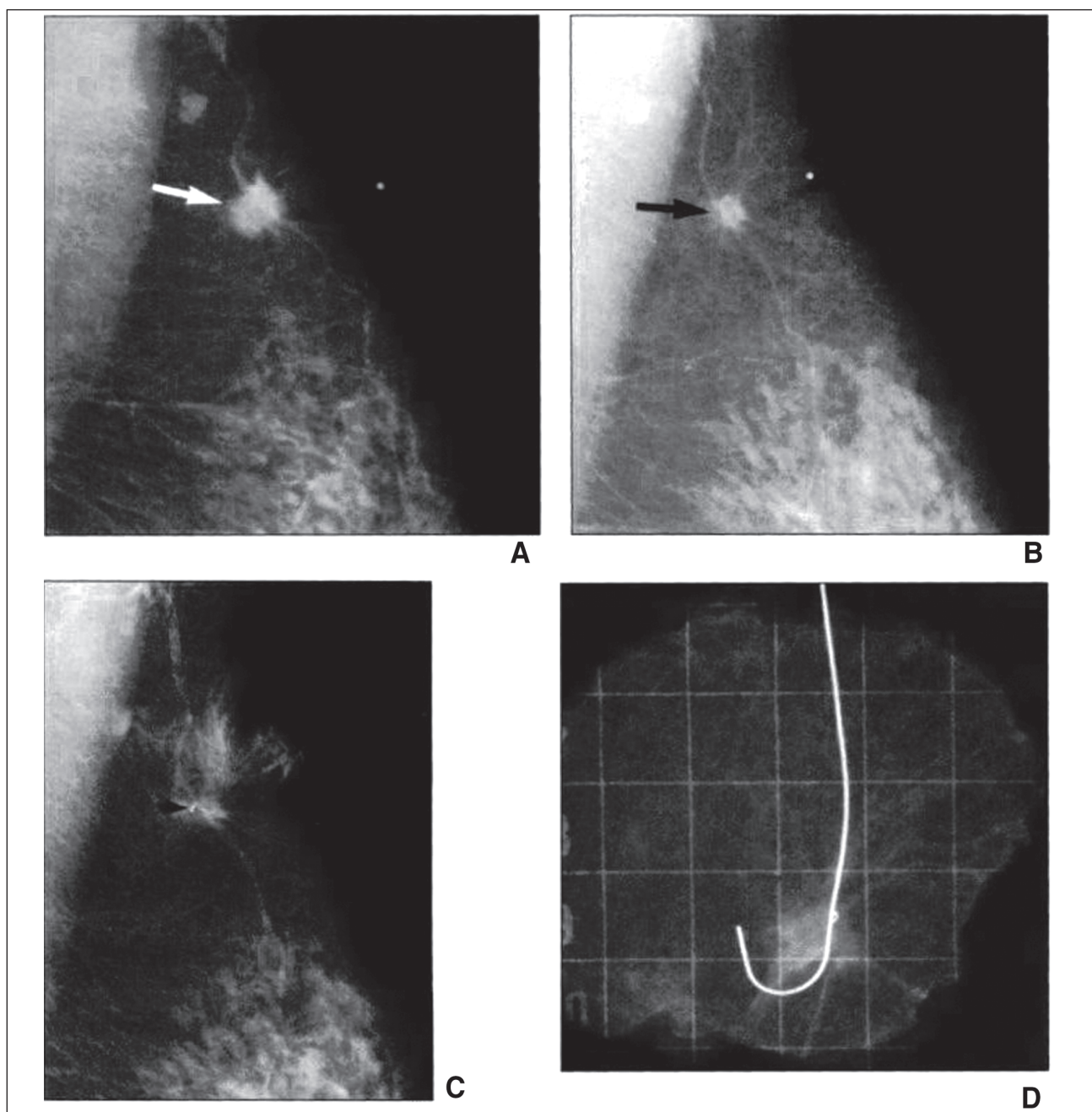


Рисунок 7. Встановлення мітки під контролем мамографії

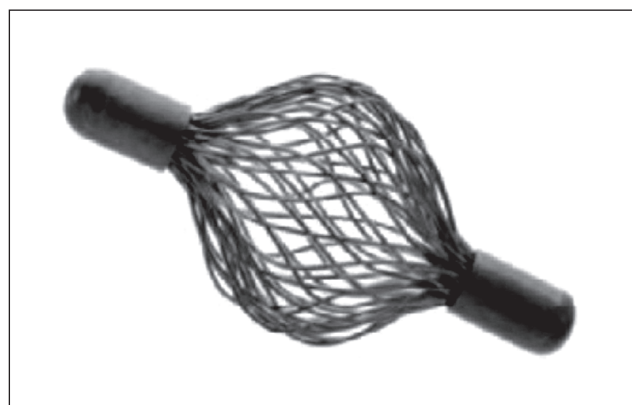


Рисунок 8. Маркер кліпси Tumark Vision® (SOMATEX)

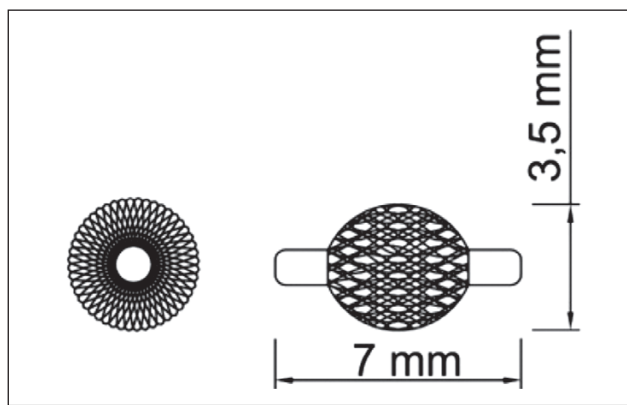


Рисунок 9. Маркер Tumark Vision® у 2 перетинах (SOMATEX)

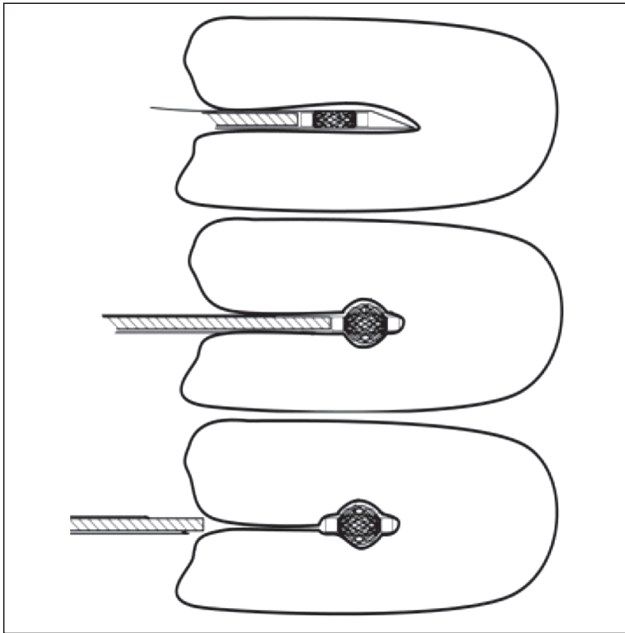


Рисунок 10. Розміщення та розгортання маркера в тканині молочної залози (SOMATEX)

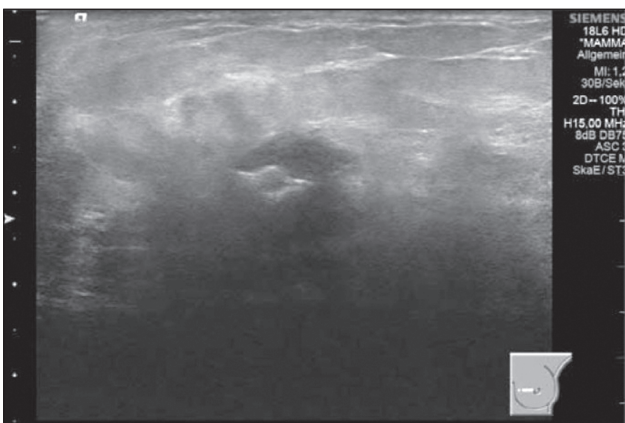


Рисунок 11. Маркер у межах пухлини молочної залози

лено зміщення маркера [31]. Експеримент вважається вдалим і найбільш показовим за роки розвитку маркування пухлин молочної залози. Вважається, що за допомогою таких 3D-моделювань може знадобитися менше інструментальних обстежень, таких як передопераційне МРТ або мамографія. Також покращує візуалізацію пухлини, що збільшує ефективність робочого процесу при резекції та зменшить витрати на рентгенологію.

Висновки

На сьогодні пріоритетним напрямком при хірургічному лікуванні РМЗ є органозберігаюче лікування, адже зменшується травматичність втручань і значно покращується якість життя пацієнтів в подальшому.

Органозберігаюче лікування часто передбачає проведення НПХТ, мета якої зменшити пухлину у розмірі, знищити мікрометастази та збільшити загальну і безрецидивну виживаність пацієнтів. Після проведення

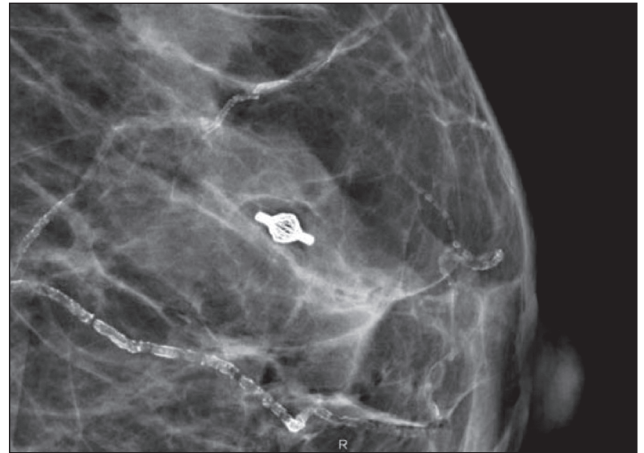


Рисунок 12. Візуалізація мітки при мамографії

курсів НПХТ виникає проблема візуалізації первинної пухлини, тому для цього використовують маркування країв пухлин, що дозволяє візуалізувати та адекватно планувати хірургічні втручання у пацієнтів.

Встановлення міток підвищує точність візуалізації розміру та локалізації первинної пухлини молочної залози. Мітки виготовляють з інертних рентгеноконтрастних металів, які мінімізують ризик ускладнень. Також вони допомагають покращити місцевий контроль пухлини під час лікування незалежно від стадії захворювання.

Маркування пухлини у пацієнтів, яким планується неoad'ювантне лікування, має стати стандартною процедурою.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Metzger B.M. *New Testament Studies: Philological, Versional, and Patristic*. BRILL, 1980. ISBN 90-04-06163-0, ISBN 978-90-04-06163-7.
2. Malygin S.E. *The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of the breast cancer: beginning, evolution and recent changes*. *Malignant Tumours*. 2015. 4. 3-13. doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-13.
3. Urban J.A. *Radical mastectomy with lymphadenectomy of the internal mammary chain*. *Cancer*. 1952. 5. 992-1008. PMID: 13432250.
4. Haagensen C.D., Stout A.P. *Carcinoma of the breast*. *Annals of Surgery*. 1951. 134(2). 151-172. doi: 10.1097/0000658-195108000-00002.
5. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. *Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer*. *Seminars in Oncology*. 2001. 28(1). 13-29. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90042-9.
6. Patey D.N., Dyson W.H. *He prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operations performed*. *Br. J. Cancer*. 1948 Mar. 2(1). 7-13. doi: 10.1038/bjc.1948.2.
7. Delarue N.C., Anderson W.D., Starr J.A. *Modified radical mastectomy in the individualized treatment of breast carcinoma*. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1969 Jul. 129(1). 79-88. PMID: 5790705.

8. Calle R., Pilleron J.P., Schlienger P. et al. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Fondation Curie. *Cancer*. 1978. 42(4). 2045-2053. doi: 10.1002/1097-0142(197810)42:4.
9. Veronesi U., Banfi A. et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Clinical Trial*. 1990. 26(6). 668-70. PMID: 2144152. DOI: 10.1016/0277-5379(90)90113-8.
10. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. doi: 10.17650/1994-4098-2023-0-3-4-13-18.
11. Dunne C., Burke J.P., Morrow M. et al. Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. 27(10). 1615-1620. doi: 10.1200/jco.2008.17.5182.
12. Rizki H., Nkonde C., Ching R.C. et al. Plastic surgical management of the contralateral breast in post-mastectomy breast reconstruction. *International Journal of Surgery*. 2013. 11(9). 767-772. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.06.844.
13. Practical consensus recommendations for tumor margins and breast conservative surgery. *South Asian J. Cancer*. 2018 Apr-Jun. 7(2). 72-78. PMID: 29721467. doi: 10.4103/sajc.sajc-105-18.
14. Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Рябчиков Д.А. и др. Лимфаденэктомия при раке молочной железы: за и против. Злокачественные опухоли. 2016. 2(18). Doi: 10.18027/2224-5057-2016-2-37-42.
15. Bergh J., Jönsson P.-E., Glimelius B., Nygren P. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Breast Cancer. *Acta Oncologica*. 2001. 40(2). 253-281. doi: 10.1080/02841860151116349.
16. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. Gianni. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Seminars in Oncology*. 2001. 28(1). 13-29. doi: 10.1016/s0093-7754(01)90042-9.
17. Sakamoto N., Ogawa Y., Tsunoda Y. Evaluation of the sonographic visibility and sonographic appearance of the breast biopsy marker placed in phantoms and patients. *Breast Cancer*. 2016. 24(4). 585-592. doi: 10.1007/s12282-016-0741-0.
18. Линецький І., Губалкова Г., Старчук З. та ін. Вплив конструкцій з металів і сплавів, використовуваних у стоматологічній практиці, на якість магнітно-резонансної томографії в зоні голови, шиї, тулуба. Український радіологічний журнал. 2006.
19. Oh J.L., Nguyen G., Whitman G.J. et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007. 110(11). 2420-2427. doi: 10.1002/cncr.23068.
20. Tamai K., Mitsumori M., Fujishiro S. et al. A case of allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast-conserving therapy. *Breast Cancer*. 2001. 8(1). 90-92.
21. Carmon M., Olsha, O., Gekhtman D. et al. Detectability of Hygroscopic Clips Used in Breast Cancer Surgery. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016. 36(2). 401-408. doi: 10.7863/ultra.16.02053.
22. Kirby A., Jena R., Harris E. et al. Tumor localization and dose planning. Tumor bed delineation for partial breast boost radiotherapy: What is the optimal number of implanted markers.
23. Braeuning M., Eithne T. et al. Embolization coils as tumor markers for mammography in undergoing neoadjuvant chemotherapy for carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2000. 174(1). 251-252. doi: 10.2214/ajr.174.1.1740251.
24. Nguyen J.L., Whitman G. et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007. 110(11). 2420-2427. doi: 10.1002/cncr.23068.
25. Sao Avilés A., Esgueva A. et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Comparison of two tumor localization methods. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2011. 37(12). 1038-1043. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.136.
26. Dash N., Johnson R.R., Contractor F.M. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 1999. 173(4). 911-917. doi: 10.2214/ajr.173.4.105.11147.
27. Shahzad R., Masoodet M. et al. Sonographically guided metallic clip placement for tumour localization in early breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019. PMID: 31622305.
28. Rulan A.M., Hagemann F., Reinisch M. et al. Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision Clip — Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice. *Breast Care*. 2018. 13(2). 116-120. doi: 10.1159/000486388.
29. Freiberg K.E., Bremer-Streck S., Kiehnopf M. et al. Effect of thermomechanical pre-treatment on short-and long-term. Ni release from biomedical NiTi. 2014. <http://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.01.003>.
30. Gray R.J., Pockaj B.A. et al. Intraoperative margin management in breast-conserving surgery: a systematic review of the literature. *Annals of Surgical Oncology*. 2017. 25(1). 18-27. doi: 10.1245/s10434-016-5756-4.
31. Liberman L., Dershaw D.D., Morris E.A. et al. Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*. 1997. 205(2). 417-422. doi: 10.1148/radiology.205.2.9356622.

Отримано/Received 01.03.2021

Рецензовано/Revised 10.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.03.2021 ■

T.A. Kravchun, A.A. Samusieva, V.V. Zaichuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Labeling as a method of routine monitoring of tumor response to therapy

Abstract. Surgical treatment is still one of the main methods of complex therapy of breast cancer. Due to the widespread use of non-adjuvant antitumor treatment, the issue of routine tumor labeling is becoming increasingly important. The purpose of labeling is to improve the quality of tumor control after neoadju-

vant therapy and adequate surgical treatment. In this literature review, we will consider the methods for labeling to visualize a tumor site.

Keywords: breast cancer; tumor labeling; neoadjuvant chemotherapy

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

X МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТА ОЗДОРОВЧОГО ТУРИЗМУ

25–27 травня 2021 року

Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Охорона здоров'я України за рік пандемії випробувала свою систему повною мірою, кожен медичний фахівець відчув особливу необхідність своєї праці, та вся медична галузь побачила свої можливості.

Наслідки коронавірусної хвороби змінюють світ, змушують адаптуватися до реалій сьогодення, корегуючи пріоритети та змінюючи вектори свого розвитку. Саме тому замість очікування невизначеної стабільності ми вирішили змінюватися. Подія, що 11 років поспіль збирає медичних фахівців з усієї України та зарубіжжя на одному майданчику, отримає нове життя!

2021 рік для Міжнародного медичного форуму — рік нового формату, рік значних оновлень та дванадцята зустріч, яка відбудеться **25–27 травня** для розвитку медичної галузі України! Відтепер медфорум буде проходити в сучасному виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться в Київській області, с. Березівка, вул. Амстердамська, 1, та має все необхідне для безпечної та продуктивної зустрічі фахівців.

Захід проводиться **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Генеральний партнер форуму — CANON.

До підготовки заходу долучаються профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, медичні академії післядипломної освіти, вищі медичні навчальні заклади. Форум підтримують ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

Міжнародний медичний форум включає насичену наукову програму та спеціалізовані виставки, де можна обмінятися досвідом та підвищити кваліфікацію; ознайомитись із новинками медичного та лабораторного

обладнання, протестувати його та ознайомитися з особливостями практичного застосування в роботі.

Відвідувачі: представники органів влади, керівники закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директори та їх заступники, завідувачі лабораторіями, учні й лікарі різних спеціальностей, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Експозиція учасників медичного форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

На **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO** буде представлений повний спектр медичного та лабораторного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне та діагностичне обладнання;
- обладнання, технології й витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- комплексне забезпечення медичних лабораторій;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація й дезінфекція;
- спецодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- естетична медицина, пластична хірургія: професійне обладнання, матеріали та технології;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних закладів.

На **Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO** презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

У рамках науково-практичної програми медфоруму — **X ювілейного Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці. Основними напрямками конгресу є: організація й управління охороною здоров'я, приватна медицина, радіологія, сімейна медицина, терапія, кардіологія, неврологія, медицина невідкладних станів та медицина катастроф, хірургія, травматологія та ортопедія, фізична терапія та медична реабілітація, онкологія, акушерство і гінекологія, фармація та багато інших.

Традиційно під час форуму працюватимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, затвердженого НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» — професійна платформа для конструктивного діалогу й обміну досвідом представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу.

Захід проводиться з метою здобуття нових практичних знань для налагодження процесу управління та

адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, де відвідувачі зможуть почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками, постачальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу три дні поспіль відбуватимуться науково-практичні заходи, де спеціалісти в галузі лабораторних досліджень почують актуальну інформацію від експертів, обміняються досвідом із колегами, підвищать свою кваліфікацію. Конгрес внесений до **«Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2021 році»**, і фахівці лабораторної справи отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації.

X ювілейна Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі та дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на форум!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

До зустрічі 25–27 травня 2021 року за адресою:

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Київська область, с. Березівка, вулиця Амстердамська, 1 (організаторами передбачений регулярний трансфер у дні форуму від станції метро «Житомирська»).

З питань участі у виставках:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

Тел.: +38 063 867-59-49, +38 066 800-83-64

E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською та англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «і» українською літерою «ї», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською та англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»;

«Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журналах»).

2.5. Додаткова інформація вказується українською та англійською мовами після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристайний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журналах»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мі-

німуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристайного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерація можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Зотов Олексій Сергійович):
zotov.phd@gmail.com ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Онкологія		
001109	Биотерапия опухолей / С.И. Ялгут, Г.П. Потебня. — 472 с.	100,00
001022	Видеолапароскопия с применением интраоперационного ультразвукового исследования в абдоминальной онкологии / Г.Т. Синюкова. — 88 с.	50,00
001064	Видеоторакоскопия в онкологической практике / В.Н. Клименко, А.С.Барчук, В.Г.Лемехов. — 144 с.	91,00
001074	Високочастотне біологічне зварювання тканин в онкогінекології: Монографія / Г.В. Бондарь, М.В. Купрієнко, Л.І. Волос та ін. — 264 с.	80,00
001149	Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга / Бохман Я.В. — 23 с.	50,00
001131	Детская онкология: национальное руководство / Под ред. М.Д.Алиева. — 684 с.	621,00
001133	Диагностика и терапия онкологических заболеваний / Д.Кьюкир. — 304 с.	154,00
001127	Доброкачественные заболевания молочных желез / И.А.Гилязудинов. — 216 с.	77,00
001119	Злокачественные новообразования гемопоэтической системы / Под редакцией В.Ф.Чехуна. — 590 с.	108,00
001103	Злокачественные опухоли гортани / Ф.Д. Евчев. — 323 с.	200,00
001124	Интегральные подходы к лечению опухолевой болезни / В.С.Мосиенко, Л.К.Куртсеитов. — 448 с.	80,00
001011	Клинические лекции по детской онкологии. Часть I. Гриф УМО / Л.А. Дурнов. — 271 с.	70,00
001012	Клинические лекции по детской онкологии. Часть II. Гриф УМО / Л.А. Дурнов. — 240 с.	111,00
001122	Комплексная клиничко-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны / Р.Ф.Акберов, К.Ш.Зыятдинов, М.К.Михайлов. — 413 с.	304,00
001132	Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / под ред. В.А. Горбуновой. — 288 с.	360,00
001027	Лекарственные растения в онкологии / В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов, Е.В. Корсун и др.	175,00
001104	Лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих. Навчальний посібник / Г.В. Бондар, В.І. Черній, М.В. Крюков та ін. — 128 с.	60,00
001039	Лучевая терапия в лечении неоперабельного местно-распространенного рака пищевода / Ю.С. Мардынский, М.Ю.Вальков. — 160 с.	140,00
001150	Метаболический синдром и рак молочной железы / Любота Р.В., Зотов А.С., Верещако Р.И., Любота И.И. — 62 с.	50,00
001079	Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. — 480 с.	130,00
001067	Неoadьювантне и адьювантне лечение рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. — 288 с.	159,00
001052	Онкология: модульный практикум: учебное пособие / М.И. Давыдов, Л.З. Вельшер, Б.И. Поляков и др. — 320 с.	204,00
001128	Онкология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — 576 с.	520,00
001080	Онкологія / За редакцією професора І.Б. Щепотіна. — 496 с.	210,00
001082	Онкоотоларингологія / Р.А. Абизов. — 272 с.	60,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

001120	Онкоурология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексева, И.Г. Русакова. — 688 с.	1114,00
001115	Опухоли женской репродуктивной системы / Чистякова С.С.	115,00
001108	Опухоли спинного мозга и позвоночника / Под редакцией Зозули Ю.А. — 512 с.	851,00
001086	Острый промиелоцитарный лейкоз: руководство / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. — 208 с.	189,00
001047	Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей (3-е изд., испр. и доп.) / К.А. Агамова. — 768 с.	526,00
001001	Первичный и метастатический рак печени /Р.К.Тациев. — 336 с.	150,00
001143	Підтримуюча терапія онкологічних хворих / Зотов О.С. — 98 с.	50,00
001036	Почему лучевое исследование необходимо в диагностике современного рака желудка / Л.М. Портной.	322,00
001007	Природные средства против рака. — 112 с.	50,00
001081	Профилактика опухолей / С.И. Ялкуп. — 456 с.	100,00
001126	Профилактическое питание в онкологии / Под редакцией В.И.Циприяна. — 148 с.	90,00
001043	Рак желудка. Лимфогенное метастазирование / А.А. Лойт.	52,00
001084	Рак и питание (3-изд., доп. и перераб.) / Ю.Б. Жвиташвили. — 368 с.	142,00
001100	Рак легких: Наружные симптомы. Учебное пособие / В.С. Крутько, П.И. Потейко, Э.М. Ходош. — 64 с.	80,00
001005	Рак легкого / А.З. Довгалюк.	74,00
001134	Рак легкого / А. Х. Трахтенберг, К. И. Колбанов ; под ред. В. И. Чиссова. — 160 с.	296,00
001028	Рак легкого. Пер. с англ. / П. Лориган.	312,00
001049	Рак легкого: руководство, атлас / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. — 656 с.	1022,00
001083	Рак пищевода. Руководство для онкологов и хирургов / В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский. — 200 с.	55,00
001032	Рак толстой кишки. Пер. с англ. / Дж. Мейерхардт, М. Сандерз.	312,00
001123	Рак: пути в незнание, разочарования и надежды / В.С.Мосиенко. — 352 с.	100,00
001110	Реабилитация после удаления молочной железы / Кристина А. Мика.	93,00
001087	Руководство по клинической лимфологии / Бородин Ю.И.	238,00
001070	Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Н.И. Дергунова, А.А. Дмитращенко, Е.М. Михайловская. — 128 с.	309,00
001154	Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы / Тациев Р.К., Абраменко И.В. — 264 с.	300,00
001072	Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии / О.А. Бочарова, А.Ю.Барышников, М.И. Давыдов. — 224 с.	123,00
001090	Фотодинамическая терапия. Перевод с английского под ред. Виссарионова В.А. / Под ред. М.П. Голдмана.	832,00
001139	Хронические миелоидные лейкозы. Атлас-справочник / Барбара Дж. Бейн, Эстелла Матутес. — 58 с.	296,00
001114	Хронический болевой синдром у онкологических больных / Под общей ред. Г.В.Бондаря. — 236 с.	200,00
001113	Хронічний больовий синдром в онкологічних хворих / За ред. Г.В.Бондаря. — 236 с.	140,00
001144	Электромагнитное поле радиоволн в онкологии / Орел В.Э., Смоланка И.И., Коровин С.И., Пливец А.Ю. — 152 с.	50,00
Терапія, сімейна медицина		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	280,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	230,00

T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	380,00
T01265	Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. і др. — 528 с.	380,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 130 с.	220,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	180,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	180,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	350,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	180,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	230,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	180,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В. — 208 с.	180,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	380,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	180,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	50,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



25–27 травня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



КИЇВ
ЕКСПО
ПЛАЗА

Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

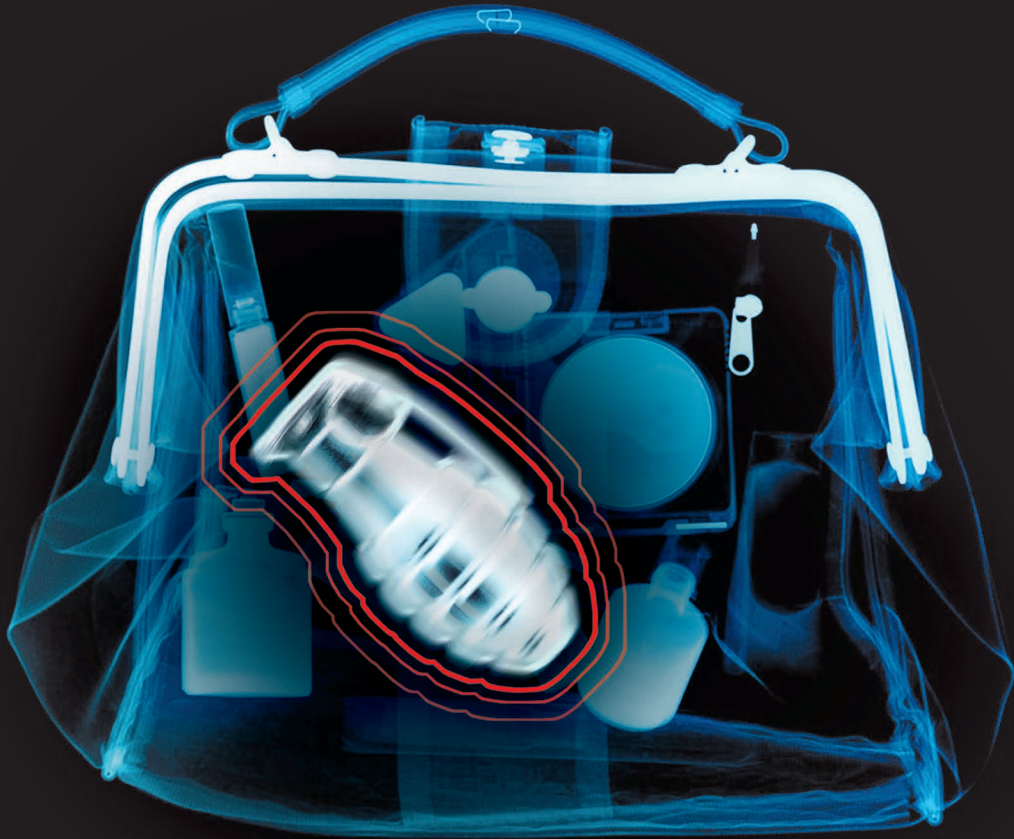
+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

**IGP
pharm**

