

# ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



### Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020. 2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int. 2014;34:101-9. 3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46. 4. Richette P et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат у дозі 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний для лікування дорослих пацієнтів. **Противпоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Повага. Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49% виводиться із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45% дози виводиться з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були заострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженою наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торговельною маркою «Teijin Limited», Tokyo, Japan



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.<sup>1</sup>

Том 4,  
№ 2,  
2021

**ZASLAVSKY**  
Publishing house

www.mif-ua.com

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

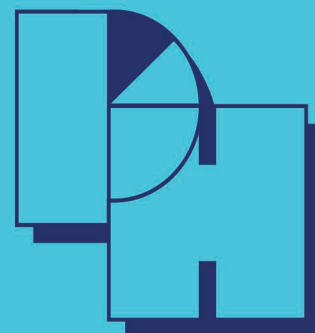
UA\_Adn\_12\_2020\_V1\_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.



30-та Міжнародна медична виставка

# Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



**PUBLIC HEALTH**

**НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!**

**6-8**

**ЖОВТНЯ**

**2021**

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

**PREMIER EXPO**

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

**Ваш промокод ZASLAVSKYI**

# 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, № 2, 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, № 2, 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 (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. 6,97  
Зам. 2021-рр-09. 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](mailto:medredactor@i.ua)

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

[www.mif-ua.com](http://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

## Оригінальні дослідження

## Original Researches

Пікуль М.В., Стаховський Е.О., Войленко О.А.,  
Стаховський О.Е., Вітрук Ю.В.,  
Кононенко О.А., Семко С.Л., Гречко Б.О.,  
Кошель Д.О., Каркич О.О.

Уротеліальний рак:  
популяційний аналіз проблеми в Україні..... 5

M.V. Pikul, E.O. Stakhovsky, O.A. Voylenko,  
O.E. Stakhovsky, Yu.V. Vitruk, O.A. Kononenko,  
S.L. Semko, B.O. Hrechko, D.O. Koshel,  
O.O. Karkych

Urothelial cancer: population-based  
analysis of the problem in Ukraine ..... 5

## Лікарю, що практикує

## Practicing Physician

Пономарьова О.В., Петельський П.В.,  
Касьяненко А.С., Горбатюк Т.А.,  
Носко М.М., Банахевич Н.В., Ключов А.Н.,  
Кондратенко А.В., Капінос А.В.

Нейтропенія і ведення онкологічних  
пацієнтів у період пандемії COVID-19 ..... 12

O.V. Ponomariova, P.V. Petelskyi,  
A.S. Kasianenko, T.A. Horbatiuk, M.M. Nosko,  
N.V. Banakhevych, A.N. Kliusov,  
A.V. Kondratenko, A.V. Kapinos

Neutropenia and management of cancer  
patients during the COVID-19 pandemic .... 12

Чистик Т.

Фахова школа  
«UkraineOncoGlobal-2021» —  
нові горизонти для діагностики  
й лікування онкологічних захворювань ..... 15

T. Chistyuk

Professional school  
“UkraineOncoGlobal-2021” —  
new horizons for diagnosis  
and treatment of oncological diseases ..... 15

## Огляд

## Review

Любота Р.В., Яковець Ж.П., Верещачко Р.І.,  
Анікусько М.Ф., Любота І.І.

Клінічне значення протипухлинних вакцин  
(огляд літератури)..... 28

R.V. Liubota, Zh.P. Yakovets, R.I. Vereshchako,  
M.F. Anikusko, I.I. Liubota

Clinical significance of anticancer  
vaccines (literature review) ..... 28

Ніколаєва О.Ю., Любота Р.В., Зотов О.С.,  
Верещачко Р.І.

Імунотерапія раку:  
сучасні можливості та перспективи ..... 41

O.Yu. Nikolaeva, R.V. Liubota, O.S. Zotov,  
R.I. Vereshchako

Cancer immunotherapy: current  
opportunities and perspectives..... 41

**Вимоги до оформлення статей**..... 55

**Requirements for the articles**.....55

**Медична книга** .....57

**Medical book** .....57

**Українське товариство радіаційних онкологів (УТРО)  
Національний інститут раку  
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»  
Комунальне некомерційне підприємство «Херсонський обласний  
онкологічний диспансер» Херсонської обласної ради**

**Шановні колеги!**

**Запрошуємо вас взяти участь у роботі VIII з'їзду  
Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО)  
за участю міжнародних фахівців, який відбудеться у форматі оф-лайн  
21–23 вересня 2021 року у м. Херсоні.**

З'їзд затверджений та внесений в Реєстр заходів (з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій) МОЗ та НАМН України на 2021 рік 24 грудня 2020 р. під № 6.

**Місце проведення:** Комунальне некомерційне підприємство «Херсонський обласний онкологічний диспансер» Херсонської обласної ради, м. Херсон, смт Антонівка, шосе В'ячеслава Чорновола, 26Б.

**Форми участі у заході:** виступ із доповіддю; виступ із доповіддю та публікація; участь у засіданнях без доповіді.

**Для участі у з'їзді запрошуюються:** головні спеціалісти, лікарі за фахом «променева терапія», «радіологія», «онкологія», «радіобіологія» та медичні фізики.

**Перелік країн-учасниць:** Україна, Білорусь, Латвія, Німеччина, Швейцарія, Швеція, США. Усі учасники з'їзду отримають сертифікати затвердженого зразка.

Під час проведення з'їзду працюватиме виставка провідних вітчизняних та іноземних виробників радіологічного обладнання та інших медичних приладів, хіміопрепаратів, радіофармпрепаратів.

Матеріали з'їзду у вигляді тез доповідей будуть опубліковані у журналі «Радіологічний вісник».

УДК 616.62-006.6-036.87-091.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238667>

Пікуль М.В., Стаховський Е.О., Войленко О.А., Стаховський О.Е., Вітрук Ю.В.,  
Кононенко О.А., Семко С.Л., Гречко Б.О., Кошель Д.О., Каркич О.О.  
Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

## Уротеліальний рак: популяційний аналіз проблеми в Україні

**Резюме.** Метою роботи було проведення популяційного аналізу на базі Національного канцер-реєстру з первинною ціллю: визначення ефективності лікування уротеліального раку в Україні; вторинною ціллю: визначення основних тенденцій та підходів до терапії з оцінкою їх впливу на показники загальної виживаності. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження мав характер ретроспективного обсерваційного. Аналіз проводився на основі даних Національного канцер-реєстру з 2008 по 2020 рік. Загалом проаналізовано медичну документацію 12 698 хворих з уротеліальними пухлинами верхніх сечових шляхів та сечового міхура, що підлягали хірургічному лікуванню. Статистична вибірка робилася на основі створення максимально гомогенних груп пацієнтів з раком сечового міхура (PCM) та карциномою верхніх сечових шляхів (кВСШ), які мали необхідну кількість нотифікованих параметрів для подальшого аналізу. Первинними цілями аналізу було визначення: середнього віку первинного виявлення досліджуваних нозологій, рівня виявлення залежно від статі, частоти верифікації діагнозу перед проведенням хірургічного лікування, об'єму оперативного втручання, частоти післяопераційних ускладнень на основі даних про 30-денну повторну госпіталізацію, рівня відхилення принципів диспансеризації пацієнтів від загальноприйнятих рекомендацій. Вторинною ціллю була оцінка кумулятивної виживаності пацієнтів з уротеліальними пухлинами залежно від локалізації первинної пухлини та типу оперативного втручання (органозберігаюче чи радикальне). **Результати.** Для PCM більш характерним було органозберігаюче лікування, тоді як радикальне лікування було проведене у 15 % хворих із карциномами. Органозберігаюче лікування було більш характерним для кВСШ (40 %). Варто зазначити, що при даній нозології воно є допустимим при інвазивних формах уротеліального раку. Рівень 30-денної госпіталізації був невисоким при обох патологіях, з дещо більшою перевагою кВСШ. Рівень ускладнень становить III ступінь за класифікацією Clavien-Dindo, у середньому для всього пулу пацієнтів становив 0,2 %. Для PCM показники загальної виживаності по стадіям становили: I — 73 %, II — 49 %, III — 18 % та IV — 11 % ( $\chi^2$ -квадрат = 1807,207;  $p = 0,000001$ ). Для кВСШ рівні 5-річної загальної виживаності відповідають літературним даним, проте існує виражена негативна тенденція до зниження останньої після 10-річного періоду для всіх стадій ( $\chi^2$ -квадрат = 146,298;  $p = 0,000003$ ). По Україні органозберігаюче лікування при кВСШ не поступалося радикальній нефруртеректомії (РНУЕ) у контексті 5-річної виживаності (51,3 проти 51 %;  $\log$ -rank test). Отримані дані свідчать на користь переваги в 15 % загальної виживаності пацієнтів, котрим була проведена РНУЕ на базі Національного інституту раку (high volume center), порівняно з іншими регіонами України. Рівні 5- та 10-річної виживаності за обох нозологій характеризувались статистично незначимою перевагою кВСШ над PCM у 7 %. **Висновки.** Найбільш проблемними в лікуванні уротеліального раку сечового міхура та верхніх сечовивідних шляхів в Україні є поверхневі та місцево-поширені пухлини. Поверхневі пухлини потребують проведення максимально радикальних оперативних втручань та наступного ефективного місцевого лікування. Місцево-поширені пухлини вимагають комплексного підходу до лікування, проведення адекватної системної терапії впливає на кінцеві показники загальної виживаності. У випадках хірургічної резектабельності та збереження функції нирки кВСШ потребують органозберігаючого лікування; такий підхід направлений на підвищення кліренсу креатиніну в пацієнтів до проведення системної хіміотерапії та зниження ймовірності прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смертності.

**Ключові слова:** уротеліальний рак; карцинома верхніх сечовивідних шляхів; радикальна нефруртеректомія; рак сечового міхура; радикальна цистектомія; канцер-специфічна виживаність; резекція сечового міхура

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

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

Для кореспонденції: Пікуль М.В., Національний інститут раку МОЗ України, вулиця Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: redact@i.ua  
For correspondence: M. Pikul, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Lomonosov st., 33/43, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: redact@i.ua



## Вступ

Джерелом розвитку уротеліальної карциноми є покритий уротелій сечовивідних шляхів. За частотою виявлення даний вид раку посідає 4-те місце в структурі онкологічних захворювань серед чоловіків та 7-ме місце серед жінок [1, 2]. Захворювання є достатньо агресивним, тоді як основними методами лікування є радикальна нефруретеректомія (РНУЕ) для карцином верхніх сечовивідних шляхів (кВСШ) та радикальна цистектомія (РЦ) при раку сечового міхура (PCM). Обидві локалізації мають високий потенціал прогресування та у 50 % загального пулу хворих потребують проведення системної хіміотерапії. Фактично існує одна ефективна лінія хіміотерапії на основі препаратів платини, використання якої часто лімітоване зниженням функції нирок, що зустрічається орієнтовно у 25–80 % випадків [3, 6–8]. Чек-пойнт інгібітори, використання яких можливе в 2 лініях терапії, не впливають на функцію нирок, проте чутливість до такого лікування обмежена у 18–42 % пацієнтів [15].

Частота розвитку PCM збільшується з віком. Близько 9 з 10 пацієнтів з пухлинним ураженням сечового міхура є старшими за 55 років, тоді як середній вік таких хворих становить 73 роки. Ризик розвитку цього виду раку для чоловіків становить 1 випадок на 27 здорових, тоді як для жінок — 1 на 89. Серед локалізованих форм близько 75 % карцином є неінвазивними та можуть бути ефективно видалені ендоскопічно, тоді як інші 25 % потребують РЦ першим етапом лікування. Загальна 5-річна виживаність для інвазивних форм при радикальному лікуванні становить 70 %, тоді як для місцево-поширених та метастатичних стадій цей показник значно гірший та відповідає 36 та 5 % [10]. Місце органозберігаючого лікування (тримодальна терапія, резекція сечового міхура в комбінації з хіміотерапією) при інвазивному PCM є дискусійним, і, як правило, цей підхід застосовується у коморбідних пацієнтів, у яких проведення РЦ є неможливим через анестезіологічні ризики [16].

Карциноми верхніх сечовивідних шляхів є досить рідкісними захворюваннями та становлять лише 5 % від загальної кількості уротеліальних пухлин. Українське раннє виявлення цих утворень та клінічна «бідність» симптомів веде до більш пізнього встановлення діагнозу та відповідно може стати причиною неефективного лікування. Близько 60 % кВСШ є інвазивними на момент первинної томографії [10]. Новоутворення цієї локалізації досить часто уражають сечовий міхур як конкомітантно (8–13 %), так і вторинно після хірургічного лікування (30–51 %). З метою стратифікації хворих та визначення прогнозу захворювання кВСШ прийнято поділяти на групи високого та низького ризику. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, ендоскопічне органозберігаюче лікування можливе у групі низького ризику, проте воно характеризується високими рівнями рецидивування [11, 12]; тоді як при новоутвореннях високого ризику резекція ураженого сегмента верхніх сечовивідних шляхів багатьма хірургами не використовується через технічну складність, незважаючи на задовільні онкологічні результати тако-

го підходу [5]. Ключовою проблемою кВСШ є ниркова недостатність, що значно обмежує використання комбінованого лікування даної патології [6–8]. У цьому контексті використання органозберігаючого лікування виглядає досить перспективним методом покращення кінцевих результатів лікування [4, 5].

Незважаючи на спільність походження кВСШ та PCM, вони відрізняються клінічно та відповідно потребують різних підходів до лікування. Існуюча на сьогодні інформація з приводу генетичного профілю кВСШ свідчить на користь не тільки гетерогенності пухлин у рамках однієї локалізації, але й генетичної відмінності їх від раку сечового міхура. Досягнення у виділенні агентів для прогнозування та селекції адекватного системного лікування пацієнтів потребують валідації в рамках багатоцентрових клінічних досліджень. З огляду на клінічну різноманітність та складність обраної групи пацієнтів, необхідність ефективних методів оптимізації терапії за допомогою генетичного аналізу, остання направлена на адекватний підбір та індивідуалізацію терапевтичних підходів [9, 14].

**Метою** роботи було проведення популяційного аналізу на базі Національного канцер-реєстру з первинною ціллю: визначення ефективності лікування уротеліального раку в Україні; вторинною ціллю: визначення основних тенденцій та підходів до терапії з оцінкою їх впливу на показники загальної виживаності.

## Матеріали та методи

Дизайн дослідження мав характер популяційного ретроспективного обсерваційного. Аналіз проводився на основі даних Національного канцер-реєстру з 2008 по 2020 рік. Загалом проаналізовано медичну документацію 12 698 хворих з уротеліальними пухлинами ВСШ та сечового міхура, що підлягали хірургічному лікуванню. З аналізу були виключені гістологічні варіанти: плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, дрібнооцитарна карцинома, уротеліальна карцинома з плоскоклітинною метаплазією, змішані варіанти. Об'єм оперативного втручання повинен був включати радикальне видалення пухлини.

Для поверхневих пухлин при PCM стандартизованим вважалось ендоскопічне лікування — трансуретральна резекція сечового міхура. Для кВСШ, ураховуючи відсутність достатнього матеріально-технічного забезпечення на території України, до аналізу допускались випадки органозберігаючого лікування при поверхневих (T1) пухлинах лапароскопічним чи відкритим шляхом. При інвазивних або місцево-поширених пухлинах до остаточної бази пацієнтів включались лише випадки, при яких виконувалась радикальна цистектомія чи резекція сечового міхура при PCM; радикальна нефруретеректомія чи резекція сегмента верхніх сечовивідних шляхів — при кВСШ.

Статистична обробка проводилась на основі створення максимально гомогенних груп пацієнтів з PCM та ВСШ, які мали необхідну кількість нотифікованих параметрів для подальшого аналізу. Первинними цілями аналізу було визначення середнього віку пер-

винного виявлення досліджуваних нозологій, рівня виявлення залежно від статі, частоти верифікації діагнозу перед проведенням хірургічного лікування, об'єму оперативного втручання, частоти післяопераційних ускладнень на основі даних про 30-денну повторну госпіталізацію, рівня відхилення принципів диспансеризації пацієнтів від загальноприйнятих рекомендацій. Вторинною ціллю була оцінка кумулятивної виживаності хворих з уротеліальними пухлинами залежно від локалізації первинної пухлини та типу оперативного втручання (органозберігаюче чи радикальне).

При статистичному аналізі частота параметрів первинної цілі була проаналізована на основі стандартизованого співвідношення частоти (Standardized incidence ratio; SIR) та 95% довірчого інтервалу (CIs) з додаванням коваріативів віку, статі та стадії захворювання. Статистичні асоціації враховувались лише за умови наявності довірчого інтервалу на рівнях 0,05 та 0,01. Порівняння груп перед побудовою кривих виживаності проводилось за умови параметричних даних на базі визначення t-критерію Стюдента; за умови непараметричних даних — на базі критерію Пірсона  $\chi^2$  (хі-квадрат). За нормального розподілу груп для перевірки нульової гіпотези використовувався z-критерій Фішера (з межами  $< -1,96$  до  $> 1,96$ ). P-value вважалось допустимим для порівняння груп за умови показника  $> 0,05$ . Побудова кривої кумулятивної виживаності проводилась за допомогою процедури Каплана — Майєра. Модель була обрана через високу вірогідність вибування пацієнтів із спостереження (log-rank test), що найкраще може бути статистично охарактеризовано при виборі даного типу аналізу. Статистична обробка даних виконувалась за допомогою програми SPSS v.22.0, база даних доступна для перегляду у програмі Excel MS Office 2017.

## Результати

Демографічні показники пацієнтів, що відповідають первинним цілям, наведені у табл. 1.

Середній вік виявлення обох патологій був близьким до 70 років, тоді як у випадках кВCSШ хворі були дещо старшими. В обох групах кількість чоловіків переважала кількість жінок. Для РСМ більш характерним було органозберігаюче лікування, тоді як радикальне лікування було проведене у 15 % хворих. З іншої сторони, органозберігаюче лікування було більш характерним для кВCSШ (40 %), утім, варто зазначити, що при даній нозології воно є допустимим при інвазивних

формах уротеліального раку. Рівень 30-денної госпіталізації був невисоким при обох патологіях, з дещо більшою перевагою кВCSШ. Також варто зазначити, що рівень ускладнень становив III ступінь за класифікацією Clavien-Dindo, що в середньому для всіх пацієнтів становив 0,2 %. Насторожують показники нестандартної диспансеризації (несвоєчасне введення чи порушення апробованих схем профілактичної місцевої хіміотерапії, нерегулярне проведення контрольних цистоскопій чи комп'ютерної томографії). Важливим фактом є частота використання неоад'ювантної (7 %) та ад'ювантної хіміотерапії (28 %) серед пацієнтів з інвазивними та місцево-поширеними уротеліальними карциномами без ураження регіонарних лімфовузлів.

При подальшому аналізі було побудовано криві виживаності по стадіям для обох нозологій, що наведені на рис. 1. Так, для РСМ показники загальної виживаності по стадіям становили: I — 73 %, II — 49 %, III — 18 % та IV — 11 % (хі-квадрат = 1807,207;  $p = 0,000001$ ). Отримані дані напряму корелюють з наведеними вище параметрами ефективної диспансеризації та частотою використання системної хіміотерапії. Порівняно зі світовими даними низькою є виживаність пацієнтів із I стадією (що свідчить про неефективне проведення процедури трансуретральної резекції або ж порушення рекомендованих схем профілактичних інстиляцій), що є наслідком високого відсотка рецидивів у сечовому міхурі та наступної канцер-специфічної смерті (рис. 2; z-критерій =  $-6,23082$ ;  $p = 0,000012$ ); також невітшними є результати лікування III та IV стадій, що вказує на низький відсоток проведення ефективного системного лікування.

Що стосується кВCSШ, то рівні 5-річної загальної виживаності відповідають літературним даним, проте існує виражена негативна тенденція до зниження цього показника після 10-річного періоду для всіх стадій (рис. 1; хі-квадрат = 146,298;  $p = 0,000003$ ). Це, ймовірно, можна пов'язати з переважанням органозберігаючих втручань та наступного розвитку ниркової недостатності, що невпинно веде до прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смерті. Таким чином, спираючись на ці дані, можна дійти висновку, що існуюча тактика лікування нозології потребує детального перегляду на користь нирковозберігаючого підходу. Як видно з рис. 3, загалом по Україні органозберігаюче лікування при кВCSШ не поступалось РНУЕ у контексті 5-річної виживаності (51,3 проти 51 %; log-rank test). Проте варто констатувати, що середній вік пацієнтів групи органозберігаючого лікування був вищим, ніж

Таблиця 1. Демографічні показники та показники якості лікування РСМ та кВCSШ

Показник/нозологія	РСМ (n = 11 733)	кВCSШ (n = 968)
Вік, років	69,0 ± 8,8	72,0 ± 7,7
Стать, ч/ж	10 169/1564	847/121
Органозберігаючі/радикальні оперативні втручання, n	9913/1820	395/573
30-денна повторна госпіталізація, %	2,3	4,6
Нестандартизована диспансеризація, %	39	58

при РНУЕ ( $72,0 \pm 5,4$  проти  $66,0 \pm 7,8$  року), що, безумовно, вплинуло на кінцеві статистичні показники.

Іншим критерієм, який суттєво впливає на ймовірність канцер-специфічної смерті, є якість проведення оперативного втручання та передопераційного системного лікування. Найбільш статистично порівнянними групами за демографічними показниками були групи РНУЕ, що проведена на базі Національного інституту раку та в інших медичних закладах України (рис. 4; log-rank test). Отримані дані свідчать про перевагу в 15 %

загальної виживаності пацієнтів, яким була проведена РНУЕ на базі Національного інституту раку (high volume center), порівняно з іншими медичними установами України.

Іншим аналізованим аспектом було порівняння виживаності пацієнтів з інвазивними стадіями кВСШ та РСМ, що підлягали первинному радикальному лікуванню. Нами отримані порівнянні 5- та 10-річні показники виживаності цих груп пацієнтів, утім, зі статистично незначимою перевагою кВСШ над РСМ

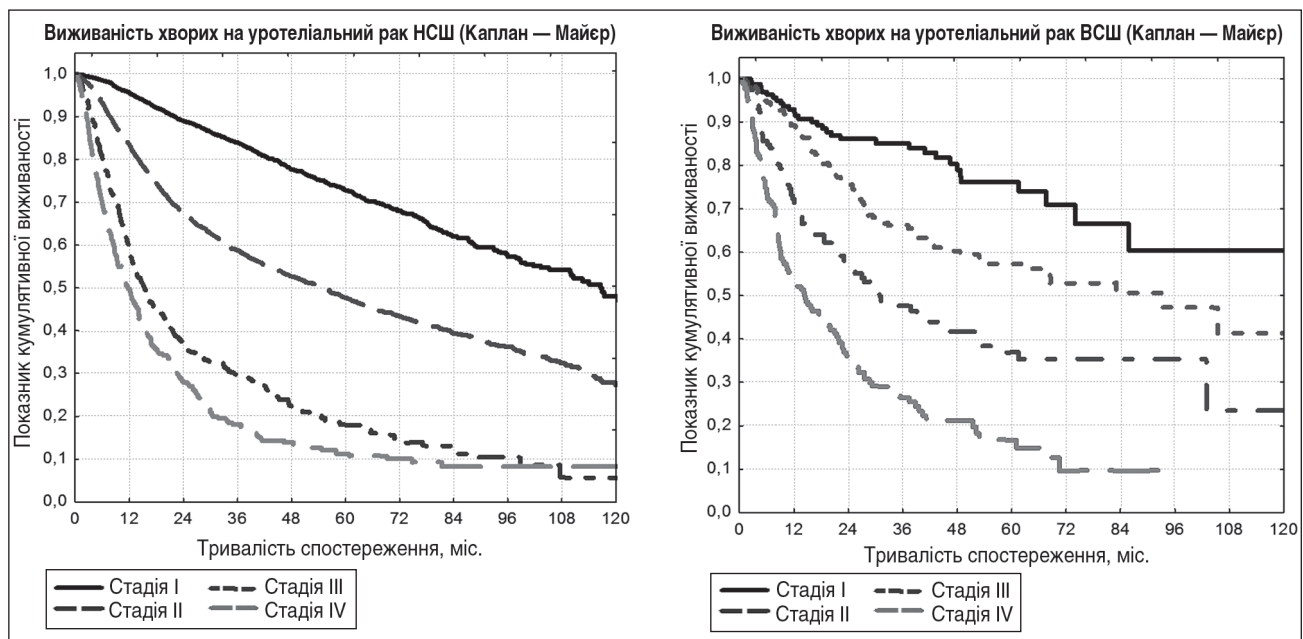


Рисунок 1. Кумулятивна виживаність за стадіями при РСМ та кВСШ

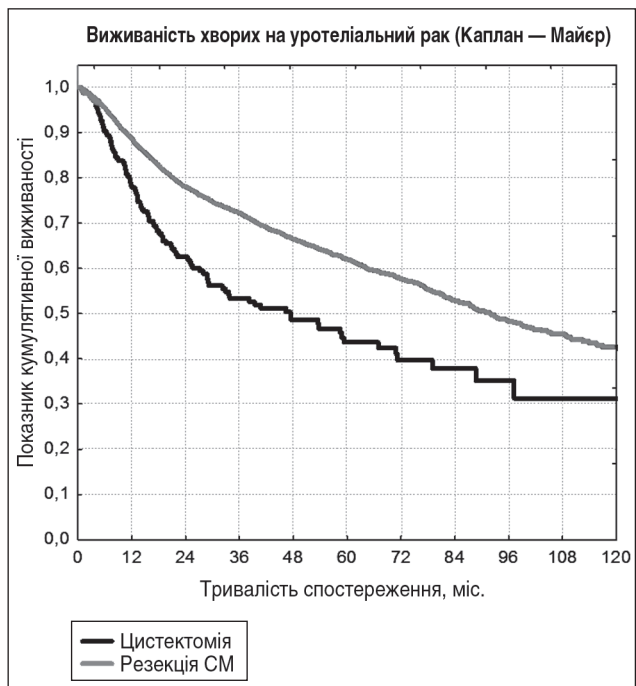


Рисунок 2. Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали органозберігаючому лікуванню та РЦ

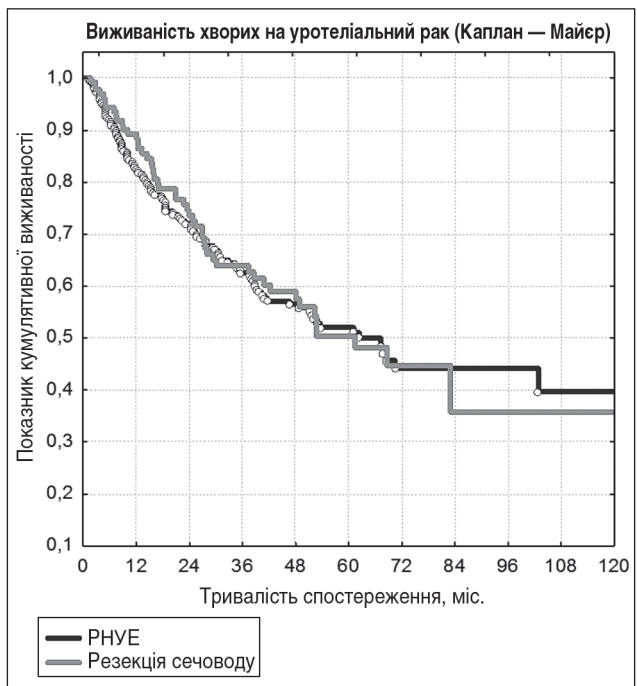


Рисунок 3. Кумулятивна виживаність хворих з кВСШ, які підлягали резекції сегмента верхніх сечовивідних шляхів та РНУЕ



у 7 %. Отже, незважаючи на генетичні, клінічні відмінності в лікуванні, нозології в популяції характеризуються подібним прогнозом за умови наявності інвазії в м'язовий шар.

## Обговорення

Уротеліальні карциноми є досить агресивним видом раку; за наявності інвазивного варіанта росту лише половина пацієнтів зможе пережити 5-річний період від початку лікування. На цю ситуацію впливає низка факторів:

- 1) обмежений вибір системних агентів;
- 2) відмінність хірургічного рівня у різних центрах;
- 3) частий розвиток ниркової недостатності в процесі лікування, що значно лімітує ефективну хіміотерапію;
- 4) несвоєчасне або некоректне призначення ад'ювантного лікування;
- 5) вікова категорія пацієнтів, які підлягають лікуванню.

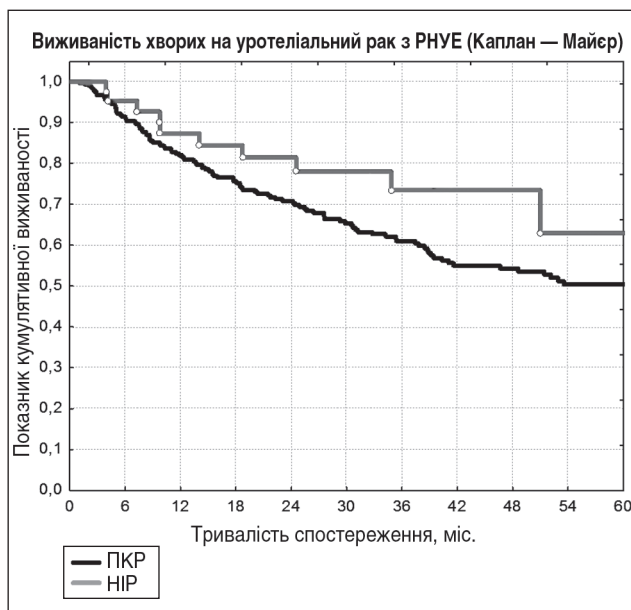
На сьогодні в резерві лікування уротеліального раку існує одна ефективна лінія системної терапії, до якої входять агенти гемцитабін та цисплатин. Усі інші схеми на основі карбоплатини, таксанів, етопозиду, метатрексату та інших хіміопрепаратів, на жаль, є вкрай малоефективними (10–20 % вірогідної відповіді). Існуючі сьогодні нові імунні препарати теж не показали очікуваних результатів: їх показник об'єктивної відповіді становить 25–35 %. Отже, перед урологами стоїть складний вибір вірної тактики лікування уротеліального раку, яка, як правило, поєднує хірургічне та системне лікування.

Технічні вміння хірурга, який виконує хірургічне видалення пухлини, відіграють важливу роль у кінцевому результаті лікування. Виконання оперативного втручання повинно базуватись на онкологічних принципах, бути безпечним для пацієнта та супроводжуватись необхідним уведенням топічних агентів згідно з

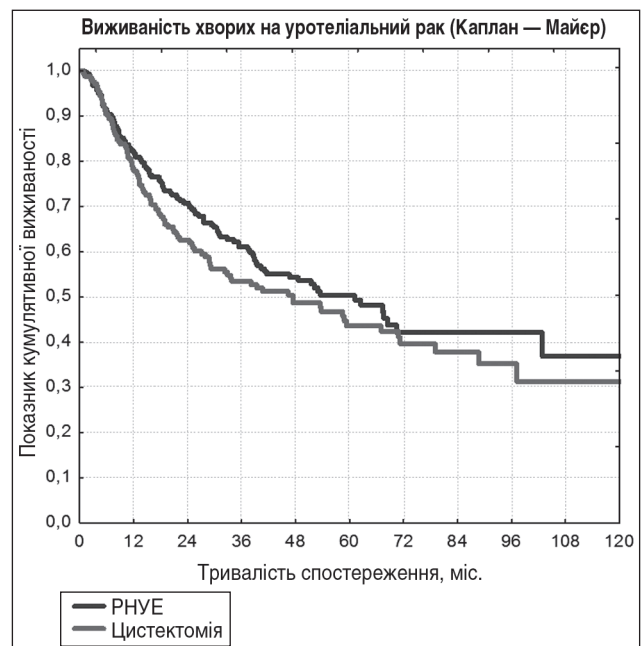
існуючими рекомендаціями із лікування. Невиконання загальноприйнятих правил веде до високої кількості рецидивів у сечовивідних шляхах та, відповідно, до подальшого прогресування захворювання і смерті пацієнта. Важливим щодо покращення результатів лікування є адекватне та ефективне використання як місцевої хіміотерапії (мітоміцин С, Уро-БЦЖ), так і системної (схеми: гемцитабін — цисплатин, карбоплатин — гемцитабін, пембролізумаб, атезолізумаб та інші), а при необхідності — їх комбінації (гемцитабін — цисплатин/пембролізумаб та інші). Доведеним фактом є підвищення канцер-специфічної виживаності за умови використання періопераційної хіміотерапії (неоад'ювантної/ад'ювантної), яка в тому числі може знижувати хірургічну складність первинної пухлини та сприяти вдалому виконанню оперативного втручання.

Одним із вирішальних факторів, що впливають на перебіг захворювання та загальну виживаність пацієнтів, є розвиток хронічної ниркової недостатності. Клінічні характеристики зниження клубочкової фільтрації при обох нозологіях відрізняються. Так, для раку сечового міхура більш характерне білатеральне ураження та прогресування необоротної дистрофії паренхіми обох нирок, проте оперативне втручання, як правило, усуває обструкцію та, як наслідок, у деяких пацієнтів спостерігається покращення функції нирок. З іншої сторони, для кВСШ більш характерне унілатеральне термінальне ураження, коли фактично ми отримуємо вікового пацієнта з єдиною функціонуючою ниркою. Частота ниркової недостатності при кВСШ сягає 80 % від загальної кількості пацієнтів. Зміни, що відбуваються з клубочковою фільтрацією, впливають на виживаність пацієнтів двома шляхами:

- 1) обмежуючи використання системної хіміотерапії;
- 2) запускаючи ендogenousні механізми прогресування супутньої патології.



**Рисунок 4.** Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали РНУЕ в Національному інституті раку та по Україні



**Рисунок 5.** Кумулятивна виживаність пацієнтів, які підлягали РНУЕ та РЦ

При РСМ та кВСШ шляхи подолання ризиків зниження клубочкової фільтрації різні. Так, при раку сечового міхура клінічно важливим є швидше зняття обструкції (нефростомія чи радикальна цистектомія) та проведення максимально ефективної хіміотерапії. У випадках кВСШ проблема хронічної ниркової недостатності стоїть більш гостро та зниження її стадії можливе шляхом проведення органозберігаючого лікування. Проте варто зазначити, що останнє можливе лише за умови збереження клубочкової фільтрації на стороні ураження більше 10 мл/хв. Одним з інших потенційних варіантів є проведення неоад'ювантної хіміотерапії [13]. Методика дозволяє провести системне лікування в момент максимально збереженої функції нирок та дає змогу рано його розпочати. Також важливим елементом є можливість стратифікації пацієнтів: хворі, які не відповідають на хіміотерапевтичний агент, мають значно гірший прогноз виживаності. У випадках вибору ад'ювантного режиму ефективним є початок терапії максимально швидко після оперативного втручання.

Результати всеукраїнського аналізу показали, що найбільш критичними категоріями пацієнтів, що відрізняються показниками виживаності від світових даних, є пацієнти I та III стадій. Основні шляхи покращення показників виживаності:

1. Використання рекомендованих схем внутрішньоміхурової хіміотерапії для РСМ, що направлене на запобігання настанню рецидиву та, відповідно, подальшому прогресуванню захворювання.

2. Покращення хірургічних навиків у співробітників медичних центрів, де проводиться лікування пацієнтів з РСМ чи кВСШ, або концентрація хворих у високоспеціалізованих центрах з підвищеною частотою таких клінічних випадків. Обов'язковий контроль адекватності проведення R0 операції шляхом біопсії країв резекції видаленого препарату, зокрема чітке визначення меж переходу від органозберігаючого лікування до органовиносного.

3. Систематизація підходів до проведення системного лікування уротеліального раку. Залучення хіміотерапевта, променевого терапевта до вирішення питання про період та об'єм хіміотерапії у складі мультидисциплінарних консилиумів перед проведенням будь-якого лікування.

4. Підвищення частоти проведення органозберігаючого лікування при кВСШ. Підвищення частоти виконання резекції сегмента ВСШ, направлене на покращення результатів виживаності, якості життя та зменшення ризику розвитку хронічної ниркової недостатності від комбінованого лікування нозології. Збереження нирки у цьому контексті є безпечним оперативним втручанням та не погіршує онкологічних результатів лікування.

## Висновки

1. Найбільш проблемними в лікуванні уротеліального раку сечового міхура та верхніх сечовивідних шляхів є поверхневі та місцево-поширені пухлини.

2. Поверхневі пухлини потребують проведення максимально радикальних оперативних втручань та наступного ефективного місцевого лікування. Місцево-поширені пухлини потребують комплексного підходу до лікування, за якого проведення адекватної системної терапії впливає на кінцеві показники загальної виживаності.

3. У випадках хірургічної резектабельності та збереження функції нирки кВСШ потребують проведення органозберігаючого лікування; такий підхід направлений на підвищення кліренсу в пацієнтів до проведення системної хіміотерапії та зниження ймовірності прогресування супутньої патології та асоційованої з нею смертності.

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

## Список літератури

1. Oosterlinck W., Solsona E., van der Meijden A.P., Sylvester R., Bohle A., Rintala E., et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. 2004 (EAU).*
2. Munoz J.J., Ellison L.M. *Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. Journal of Urology. 2000.*
3. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M., Snyder M., Vickers A.J., Raj G.V., et al. *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncology. 2006.*
4. Zigeuner C., Hutterer G., Chromecki T., Winkelmayer I., Rehak P., Zigeuner R. *pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Mod. Pathol. 2006.*
5. Jeldres C., Lughezzani G., Sun M., Isbarn H., Shariat S., Budäus L., et al. *Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. Journal of Urology. 2010.*
6. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004.*
7. Lane B.R., Smith A.K., Larson B.T., Gong M.C., Campbell S.C., Raghavan D., et al. *Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer. 2010.*
8. Xylinas E., Rink M., Margulis V., Clozel T., Lee R.K., Compton E., et al. *For the UTUC Collaboration «Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy». BJU International. 2013.*
9. Adibi M., Youssef R., Shariat S.F., Lotan Y., Wood C.G., Sagalowsky A.I., et al. *Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. International Journal of Urology. 2012.*
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., et al. *Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2016.*
11. Rouprêt M., Colin P., Yates D.R. *A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. European Urology. 2014.*

12. Rouprêt M., Colin P. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nature Reviews Urology*. 2015.

13. Porten S., Siefker-Radtke A.O., Xiao L., Margulis V., Kamat A.M., Wood C.G., et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2015 June.

14. Green D.A., Rink M., Xylinas E., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *Journal of Urology*. 2013.

15. Wołęciewicz M., Hryniewicz R., Grywalska E., Suchojad T., Leksowski T., Roliński J., Niedźwiedzka-Rystwej P. Immunotherapy in Bladder Cancer: Current Methods and Future Perspectives. *Cancers*. 2020.

16. Premo C., Apolo A.B., Agarwal P.K. Trimodality therapy in bladder cancer: Who, what and when? *Urologic Clinics of North America*. 2015.

Отримано/Received 29.06.2021

Рецензовано/Revised 08.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2021 ■

M.V. Pikul, E.O. Stakhovsky, O.A. Voylenko, O.E. Stakhovsky, Yu.V. Vitruk, O.A. Kononenko, S.L. Semko, B.O. Hrechko, D.O. Koshel, O.O. Karkych

National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Urothelial cancer: population-based analysis of the problem in Ukraine

**Abstract.** The aim of this work was to conduct a population analysis on the basis of the National Cancer Registry with the primary goal: to determine the effectiveness of urothelial cancer treatment in Ukraine; and the secondary goal: to identify the main trends and approaches to therapy with an assessment of their impact on overall survival. **Materials and methods.** The design of the study was retrospective observational. The analysis was conducted based on the data of the National Cancer Registry from 2008 to 2020. A total of 12,698 patients with urothelial tumors of the upper urinary tract and bladder who underwent surgical treatment were analyzed. Statistical sampling was performed based on the creation of the most homogeneous groups of patients with bladder cancer (BC) and the upper urinary tract carcinoma (UUTc) who had the required number of notified parameters for further analysis. The primary objectives of the analysis were to determine: the average age of primary detection of the studied nosologies, level of detection depending on gender, frequency of diagnosis verification before surgery, extent of surgery, frequency of postoperative complications based on data on 30-day rehospitalization, the level of deviation of the principles for prophylactic medical patients' examination from generally accepted recommendations. The secondary objective was to assess the cumulative survival of patients with urothelial tumors depending on the localization of the primary tumor and the type of surgery (organ-sparing or radical). **Results.** Organ-sparing treatment was more typical for BC, while radical treatment was performed in 15 % of patients with carcinomas. Organ-sparing treatment was more typical for UUTc (40 %). It should be noted that in this nosology it is acceptable for invasive forms of urothelial cancer. The level of 30-day hospitalization was low in both pathologies, with a slightly greater

advantage of UUTc. The level of complications is grade III according to the Clavien-Dindo classification, averaging 0.2 % for the entire pool of patients. For BC, the overall survival rates by stages were: I – 73 %, II – 49 %, III – 18 % and IV – 11 % (chi-square = 1,807.207; p = 0.000001). For UUTc, the levels of 5-year overall survival correspond to the literature data, but there is a significant negative tendency to decrease the latter after a 10-year period for all stages (chi-square = 146.298; p = 0.000003). In Ukraine, organ-sparing treatment for UUTc was not inferior to radical nephroureterectomy in the context of 5-year survival (51.3 vs. 51 %; log-rank test). The obtained data testify in favor of the 15% advantage of the total survival of patients who underwent radical nephroureterectomy at the premises of the National Cancer Institute (high volume center), compared to other regions of Ukraine. Levels of 5- and 10-year survival in both nosologies were characterized by a statistically non-significant advantage of UUTc over BC of 7 %. **Conclusions.** Superficial and locally advanced tumors are the most complex ones in the treatment of urothelial cancer of the bladder and upper urinary tract in Ukraine. Superficial tumors require the most radical surgeries and subsequent effective local treatment. Locally advanced tumors require a comprehensive approach to treatment, adequate systemic therapy influences the final indicators of overall survival. In cases of surgical resectability and preservation of renal function, UUTc requires organ-sparing treatment; this approach aims to increase creatinine clearance in patients before systemic chemotherapy and to reduce the likelihood of progression of comorbidities and associated mortality.

**Keywords:** urothelial cancer; upper urinary tract cancer; radical nephroureterectomy; bladder cancer; radical cystectomy; cancer-specific survival; resection of the bladder



УДК 616.411-003.971

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238668>Пономарьова О.В.<sup>1</sup>, Петельський П.В.<sup>1</sup>, Касьяненко А.С.<sup>1</sup>, Горбатюк Т.А.<sup>1</sup>, Носко М.М.<sup>1</sup>, Банахевич Н.В.<sup>1</sup>, Ключосов А.Н.<sup>1</sup>, Кондратенко А.В.<sup>1</sup>, Капінос А.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, Україна

## Нейтропенія і ведення онкологічних пацієнтів у період пандемії COVID-19

**Резюме.** Пандемія COVID-19 значно вплинула на ведення пацієнтів з онкопатологією. З огляду на карантинні обмеження, тією чи іншою мірою введені в усьому світі, довелося модифікувати схеми лікування шляхом зменшення кількості сеансів хіміо- і променевої терапії, а також відстрочення хірургічних втручань. Скоротилася також кількість онкоскринінгів. Усе зазначене, на нашу думку, у перспективі може не дуже сприятливо вплинути на хід лікування і прогноз перебігу онкологічних захворювань. Тому лікарі сьогодні постійно стикаються із завданням збереження ефективності терапії злоякісних новоутворень, з одного боку, і зменшення ризиків захворювання на коронавірус — з іншого, оскільки, за даними великої кількості джерел, онкопацієнти знаходяться в групі ризику несприятливого перебігу COVID-19. Особливо це може стосуватися пацієнтів із постхімотерапевтичною нейтропенією. У цій статті ми хотіли продемонструвати найсучасніші підходи до ведення онкопацієнтів у цей непростий період. Також ми розглянули можливість більш широкого застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих чинників для запобігання нейтропенії в епоху COVID-19. Стосовно цього в медичному науковому середовищі досі ведуться суперечки. На жаль, наявних на сьогодні даних недостатньо для того, щоб робити однозначні заяви щодо тієї чи іншої обраної тактики ведення пацієнтів, однак, проаналізувавши чималу кількість публікацій за рік пандемії, а також оновлені рекомендації NCCN, ми змогли отримати відповіді на більшу частину запитань, які нас цікавлять.

**Ключові слова:** COVID-19; онкоскринінг; нейтропенія

### Вступ

Пандемія COVID-19 істотно вплинула на лікування онкологічних захворювань в усьому світі. Відкладене лікування основного захворювання й тяжкий перебіг коронавірусної інфекції в онкологічних пацієнтів є основними викликами, із якими нам довелося зіткнутися за цей період часу. Наявність злоякісних новоутворень (ЗНУ) та їх спеціалізоване лікування збільшують імовірність зараження COVID-19. У цій статті буде розглянуте одне з найбільш грізних ускладнень хімотерапевтичного лікування ЗНУ — нейтропенія, її вплив на подальше ведення пацієнта, а також можливості профілактики цього стану.

### COVID-19 і онкологія

COVID-19 — потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, яка викликається коронавірусом SARS-CoV-2 [1] і яка призвела в березні 2020 р. до пандемії. Вона характеризується великою кількістю різноманітних

ускладнень, що вражають різні системи й органи. Найбільш поширеними (10–15 % хворих) із них є венозна тромбоемболія, серцево-судинні патології, а також гостре ураження нирок. Трохи рідше зустрічаються ураження печінки, нервової системи й так званий постковідний синдром (або синдром тривалого COVID-19) [2].

Вплив пандемії на ведення пацієнтів із ЗНУ складно переоцінити. У першу чергу тому, що пацієнти з онкопатологією належать до групи ризику захворюваності й тяжкого перебігу COVID-19 [3]. Деякі джерела [4] наводять дуже невтішну статистику смертності серед онкопацієнтів, хворих на коронавірусну інфекцію. Цей літературний огляд оперує даними про можливий ризик летального кінця у 25 % таких пацієнтів. Однак, як стверджують самі автори, ступінь такого надмірного ризику точно не визначений, і тому є надія на те, що в реальності прогнози є більш оптимістичними.

Крім того, важливим є вплив пандемії на відстрочення лікування й діагностики, а також на модифіка-

цію стандартних схем ведення пацієнтів. Наприклад, останнє дослідження K. Banfill, G. Price, K. Wicks et al. [5] продемонструвало зміну тактики ведення пацієнтів із раком легень у Великобританії. У 14 % пацієнтів була змінена тактика діагностики, а у 37 % — лікування відповідно до стандартів, прийнятих в їх медичних центрах. Зокрема, у 19 % хворих були змінені дози або кількість фракцій променевої терапії (ПТ), у 8 % ПТ була проведена замість хірургічного лікування, у 8 % була пропущена хіміотерапія (ХТ) або зменшена кількість її курсів. Поки що рано говорити про те, як ці зміни вплинули на подальший хід лікування й життя пацієнта в цілому. Однак можна припустити, що, хоча відхилення від прийнятих стандартів, можливо, допомогло зменшити ризик зараження COVID-19, у довгостроковій перспективі відповідь на неоптимальну терапію буде гіршою.

Серйозного удару зазнав й онкоскринінг. У США у 2020 р. порівняно з 2019 р. кількість проведених скринінгів раку молочної залози зменшилася на 85 %, легень — на 75 %, простати — на 74 % і товстої кишки — на 56 % [6]. Очевидно, що через таке істотне зниження числа діагностичних процедур певна кількість пухлин на ранніх стадіях не була виявлена.

## COVID-19 і нейтропенія

Одним із досить частих і потенційно тяжких ускладнень ХТ є нейтропенія (зниження кількості нейтрофілів у крові менше за  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Розрізняють три ступені: легкий (кількість нейтрофілів —  $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), середній ( $0,5-1 \times 10^9/\text{л}$ ) і тяжкий ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Оскільки нейтропенія є фактором розвитку інфекційних ускладнень, дуже актуальним є питання впливу цього стану на перебіг COVID-19. Була зроблена певна кількість досліджень із цього приводу.

Наприклад, Justin Jee і співавтори зі Sloan Kettering Memorial Cancer Center досліджували 309 онкопацієнтів, хворих на COVID-19, і дійшли висновку, що у хворих із нейтропенією показник відносного ризику тяжкого перебігу коронавірусу був дуже високий — 4,20 [7].

Однак, на жаль, дані, які має світова наука, поки не можуть продемонструвати зв'язок між наявністю нейтропенії й імовірністю захворіти на COVID-19. Розуміння патологічної фізіології цього ускладнення і наявні дані щодо інших інфекційних захворювань дозволяють з упевненістю припустити збільшення ризику інфікування SARS-CoV-2 з огляду на зниження імунної відповіді організму.

У нашій клініці був зафіксований клінічний випадок повторного зараження SARS-CoV-2 на тлі нейтропенії. Пацієнтка Л., 1969 р.н., надійшла в Київський міський клінічний онкологічний центр із діагнозом: рак сечового міхура ст. 1, T1N0M0, Prolongatio morbi, рецидив після двох трансуретральних резекцій сечового міхура. За даними КТ: тотальне ураження сечового міхура. З анамнезу відомо, що пацієнтка за два місяці до госпіталізації переохворіла на COVID-19. Титр антитіл IgG зберігався на рівні 4,1. Було вирішено проводити поліхіміотерапію за схемою ddMVAC. Через сім днів після лікування пацієнтка поскаржилася на загальну слабкість, запаморо-

чення, жар. Температура тіла становила  $38,5^\circ\text{C}$ . Загальний аналіз крові показав рівень нейтрофілів  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Був проведений ПЛР-тест на SARS-CoV-2, що виявився позитивним. Було проведено лікування відповідно до протоколів ведення фебрильної нейтропенії: антибіотикотерапія + гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори (Г-КСФ). Через тиждень повторний ПЛР-тест дав негативний результат. Цей випадок може продемонструвати ймовірність повторного захворювання на коронавірусну інфекцію на тлі нейтропенії, незважаючи на високий титр антитіл IgG.

На сьогодні основним засобом профілактики нейтропенії після ХТ є Г-КСФ. Була певна полеміка з приводу доцільності розширення показань до застосування цих препаратів в період пандемії. Наприклад, Angioletta Lasagna і співавт. поставили під сумнів доцільність такого підходу з огляду на відсутність інформації про вплив Г-КСФ на перебіг коронавірусної хвороби [8]. Їх підтримують А.С. Tralongo, М. Danova, посилаючись на теоретичну ймовірність погіршення прогнозу перебігу COVID-19 на тлі прийому стимуляторів лейкопоезу (різке зростання кількості нейтрофілів теоретично може призвести до погіршення респіраторної функції в пацієнтів із пневмонією) [9]. На противагу їм Т. Cooksley і співавт. стверджують, що користь від розширення показань до застосування Г-КСФ у період пандемії набагато вища за можливу шкоду [10].

На сьогодні точку в цій заочній дискусії поставила National Comprehensive Cancer Network (NCCN), яка у своїх рекомендаціях запропонувала призначати Г-КСФ для профілактики фебрильної нейтропенії пацієнтам не тільки з її високим ризиком (імовірність виникнення  $> 20\%$ ), але також із середнім ( $10-20\%$ ) [11].

## Висновки

Таким чином, питання контролю й підтримки нормального рівня нейтрофілів після проведення хіміотерапії в період COVID-19 стало ще актуальнішим. Тому варто розглядати можливість більш активного застосування Г-КСФ у клінічній практиці.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practices*. BMJ Publishing Group, 2020.
2. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. Complications. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *BMJ Best Practice*.
3. Mahumud R.A., Kamara J.K., Renzaho A.M.N. The epidemiological burden of and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2020 Aug 19. 1-21.
4. Saini K.S., Tagliamento M., Lambertini M. et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur. J. Cancer*. 2020. 139. 43-50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.011.

5. Banfill K., Price G., Wicks K. et al. Changes in management for patients with lung cancer treated with radical radiotherapy during the first wave of the COVID-19 pandemic in the UK (COVID-RT Lung). *European Lung Cancer Virtual Congress 2021 (25–27 March)*.

6. Patt D., Gordan L., Diaz M., Okon T., Grady L., Harmison M., Markward N., Sullivan M., Peng J., Zhou A. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin. Cancer Inform.* 2020 Nov. 4. 1059-1071. doi: 10.1200/CCI.20.00134. PMID: 33253013. PMID: PMC7713534.

7. Jee J., Foote M.B., Lumish M. et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients with Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020 Oct 20. 38(30). 3538-3546. doi: 10.1200/JCO.20.01307. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32795225. PMID: PMC7571792.

8. Lasagna A., Zuccaro V., Ferraris E., Rizzo G., Tancredi R.J., Pedrazzoli P. How to Use Prophylactic G-CSF in the Time of COVID-19. *JCO Oncology Practice.* 2020. 16. 11. 771-772.

9. Tralongo A.C., Danova M. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) and Covid-19: a double-edged sword? *Infez. Med.* 2020 Sep 1. 28(3). 459-460. PMID: 32920586.

10. Cooksley T., Font C., Scotte F., Escalante C., Johnson L., Anderson R., Rapoport B. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer.* 2021 Feb. 29(2). 1129-1138. doi: 10.1007/s00520-020-05906-y. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230644. PMID: PMC7682766.

11. [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF\\_COVID-19.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.pdf)

4-15-ЗАР-ОНК-05-21

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я

Отримано/Received 22.03.2021

Рецензовано/Revised 01.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.04.2021 ■

O.V. Ponomariova<sup>1</sup>, P.V. Petelskyi<sup>1</sup>, A.S. Kasianenko<sup>1</sup>, T.A. Horbatiuk<sup>1</sup>, M.M. Nosko<sup>1</sup>, N.V. Banakhevych<sup>1</sup>, A.N. Kliusov<sup>1</sup>, A.V. Kondratenko<sup>1</sup>, A.V. Kapinos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Oncology Center", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv Regional Hospital 2" Kyiv, Ukraine

### Neutropenia and management of cancer patients during the COVID-19 pandemic

**Abstract.** The COVID-19 pandemic has significantly affected the management of patients with cancer. Due to the quarantine restrictions imposed to some extent around the world, it was necessary to modify treatment regimens by reducing the number of sessions of chemotherapy and radiation therapy, as well as by postponing surgery. The volume of cancer screening has also been reduced. All this, from our point of view, in the long run may not have a very positive effect on the course of treatment and prognosis of cancer. Therefore, doctors today are constantly faced with the task of maintaining the effectiveness of treatment of malignant neoplasms, on the one hand, and reducing the risk of coronavirus — on the other, because, according to many sources, cancer patients are at risk of adverse COVID-19 course. This is espe-

cially true for patients with chemotherapy-induced neutropenia. In this article we wanted to demonstrate the latest approaches to the management of cancer patients in this difficult period. We also considered the options for wider use of granulocyte colony-stimulating factors to prevent neutropenia in the COVID-19 era. It is still controversy about this in the medical scientific community. Unfortunately, the data available today are not enough to make unambiguous statements about a particular patient management, but by analyzing the large number of publications made during the pandemic year, as well as updated National Comprehensive Cancer Network guidelines, we were able to answer most of the questions that interest us.

**Keywords:** COVID-19; cancer screening; neutropenia



## Фахова школа «UkraineOncoGlobal-2021» — нові горизонти для діагностики й лікування онкологічних захворювань

Із початку 2021 року Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, ГО «Українська асоціація медичної освіти», Міжнародний благодійний фонд «Видавництво «Сфера», журнал «Практична онкологія» за підтримки Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> провели серію фахових шкіл з онлайн-трансляцією «UkraineOncoGlobal-2021», на яких розглядалися актуальні питання діагностики й терапії онкологічних захворювань. Пропонуємо до уваги читачів огляд найбільш цікавих доповідей, що були подані на цих заходах.

**Модератор фахових шкіл «UkraineOncoGlobal-2021» доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олексій Сергійович Зотов у своїй доповіді «Протипухлинна медикаментозна терапія у XXI столітті: виклики часу і вектори розвитку. Медичний компаундинг в онкології»** зазначив, що на рубежі тисячоліть стався потужний науковий і технологічний прорив у терапевтичній онкології. Про це свідчить подальше розширення номенклатури протипухлинних засобів, лавиноподібне збільшення кількості препаратів, що впливають на конкретні біологічні й генетичні мішені, попереднє визначення наявності й активності зазначених мішеней у пухлини для визначення чутливості до конкретного препарату, упровадження засобів біологічної терапії — нових видів імунотерапії, нових моноклональних антитіл. Також відбулося вдосконалення ад'ювантної й розширення показань до неoad'ювантної терапії, стали поєднуватися біологічні препарати, засоби ендокринної терапії й цитостатики, збільшилася кількість і різноманітність клінічних випробувань лікарських засобів I–III фази.

Однак науково-технічний прогрес, крім безперечних переваг, має і свої витрати. Перш за все це значна ресурсомісткість протипухлинних засобів, особливо імунобіологічних; висока вартість сучасних клінічних випробувань ефективності й безпеки нових лікарських засобів. Бажання виробників компенсувати витрати й отримати маржу призводить до неймовірно високої ціни інноваційних препаратів. «Персоналізація» су-

проводжується дробленням цільової когорти пацієнтів з очікуваною ефективністю лікування, а зростання ефективності нерідко пов'язане з ростом токсичних ефектів як для пацієнта, так і для персоналу. Зростаюча складність технологій використання лікарських засобів збільшує імовірність технічних помилок персоналу.

Медичний компаундинг в онкології підвищує безпеку й ефективність лікування, забезпечує більш доступну ціну на курс терапії, має зручну логістику. Для медичного персоналу компаундинг гарантує високу точність дозування діючих речовин відповідно до маси або площі поверхні тіла пацієнта, зменшення ймовірності помилки завдяки double-check, стандартизацію маркування готових препаратів, мінімізацію ризиків для медичного персоналу, економію часу, зменшення забруднення виробничого середовища.

**У наступній своїй доповіді доц. О.С. Зотов розповів про сучасний стан проблеми дифузної непухлинної патології молочних залоз.** Як відомо, мастопатія — це фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується порушенням співвідношень епітеліального і сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози. Термінологія мастопатії досі не визначена, тому вона має кілька назв — хвороба Шімельбуша, фіброзно-кістозна мастопатія, синдром передменструального напруження тощо. Також відсутня загальноприйнята теорія розвитку мастопатії, хоча в літературі згадується про її взаємозв'язки з прогестероном, естрогенами, пролактином, тиреоїдними гормонами. Крім того, відсутні методи ефективного лікування і їх доказове підтвердження. Ці проблеми неминуче спричинили питання: чи є мастопатія хворобою?

Але, незважаючи на ці питання, пов'язані з мастопатією, її вивчення триває. На сьогодні низка досліджень свідчать про ефективність застосування даназолу, тамоксифену й бромкриптину в терапії циклічної масталгії. Однак не існує рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють ефективність цих засобів. Аналоги (агоністи) GnRH використовуються для зниження рівнів лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів і естрадіолу і викликають

фармакологічну менопаузу. Можливо, ефективними є препарати йоду і супозиторії з прогестероном. Лінолева кислота у формі олії вечірньої примули показала ефективність у 2 рандомізованих дослідженнях. Разом із тим кофеїн, вітаміни E, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> не показали переваг у лікуванні. Медроксипрогестерону капронат і препарати прогестерону вивчені недостатньо. Нестероїдні протизапальні препарати використовуються жінками для полегшення симптомів масталгії, однак рандомізованих контрольованих досліджень користі їх застосування немає.

При циклічній масталгії доведену ефективність і безпеку мають препарати прутняка, які зменшують біль і дискомфорт у пацієнок із циклічною мастопатією, що дозволяє їх розглядати як препарати першої лінії. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Schellenberg R., 2012) за участю 162 жінок із передменструальним синдромом було показано, що префемін 20 мг, який призначається протягом 3 місяців, значно полегшує симптоми передменструального синдрому.

**Окремо доц. О.С. Зотов зупинився на рідкісних станах у клінічній мамології.** Зернистоклітинна пухлина — рідкісна доброякісна пухлина. Про її злоякісність повідомляється в 1–2 % випадків. Уперше вона була виділена в 1925 році радянським патологоанатомом А.І. Абрикосовим, який на підставі випадків розвитку пухлини в поперечносмугастих м'язах язика і схожості пухлинних клітин з ембріональними міобластами припустив, що вона має м'язове походження.

Надалі на підставі результатів ферментних забарвлень у низці робіт з'явилася гіпотеза, що зернисті клітини пухлини беруть свій початок з оболонки нерва. У 1970 році J.C. Garancis припустив, що зернисті клітини являють собою різновид шваннівських клітин із лізосомальним дефектом, у яких залишкові тільця вторинних лізосом накопичують глікоген, що розпався. Це припущення підтверджується й іншими вченими, які виявили в клітинах пухлин протеїн S-100 і міелін.

На основі опису позитивної реакції цитоплазматичних гранул зернистоклітинних пухлин на антитіла до лізосомального глікопротеїну CD68, що використовується як маркер макрофагів, була висунута теорія про їх зв'язки з недиференційованою мезенхімою, тобто про гістіоцитарне походження пухлини.

Лікування зернистоклітинної пухлини полягає в її широкому хірургічному видаленні. Променева терапія неефективна. У рідкісних випадках доброякісні зернистоклітинні пухлини регресують спонтанно (частково або повністю) без рубцювання.

**У доповіді про терапію гормонопозитивного раку молочної залози залежно від менопаузального статусу доц. О.С. Зотов** зазначив, що оваріальна супресія (ОС) здійснюється променевим вимиканням яєчників, оваріектомією, агоністами ЛГРГ. У рандомізованому клінічному дослідженні III фази ASTRRA оцінювалася роль додавання ОС до ад'ювантної терапії тамоксифеном у молодих жінок з ГР+ РМЗ та індукованою ад'ювантною хіміотерапією (АХТ) пременопаузою або відновленою менструальною функцією.

У програму ASTRRA включали тільки пацієнок після ад'ювантної хіміотерапії (тобто з високим ризиком рецидиву); 1293 пацієнтки були рандомізовані, 1282 отримували лікування за протоколом. Тамоксифен призначали терміном на 5 років, в експериментальній групі додавали ОС протягом перших 2 років терапії.

При медіані спостереження 63 місяці 5-річна безрецидивна виживаність становила 91,1 % у групі тамоксифену + ОС і 87,5 % — у групі монотерапії тамоксифеном; 5-річна загальна виживаність становила 99,4 % у групі тамоксифену + ОС і 97,8 % — у групі монотерапії тамоксифеном. Дослідники дійшли висновку, що додавання ОС до тамоксифену вірогідно збільшує 5-річну безрецидивну й загальну виживаність.

В об'єднаному аналізі 4096 пацієнок, які брали участь у дослідженнях SOFT/TEXT, ступінь відмінностей між вивченими режимами ЕТ значно залежав від вихідного ризику розвитку рецидиву. При поділі на групи залежно від вихідного ризику віддаленого рецидиву враховували вік (з інтервалом 5 років), кількість уражених регіонарних лімфатичних вузлів (0; 1–3; ≥ 4), розмір первинної пухлини (≤ 2 см; > 2 см), експресію рецепторів естрогенів, отримання ад'ювантної хіміотерапії. У хворих із високим ризиком застосування екземптану на тлі ОС порівняно з тамоксифеном + ОС або монотерапією тамоксифеном збільшувало 8-річну виживаність без віддалених рецидивів на 10–15 %. У пацієнок проміжного ризику, більшість із яких отримували ад'ювантну хіміотерапію, відмінності становили 4–5 %. У хворих із низьким ризиком рецидиву потенційний ефект додавання ОС порівняно з монотерапією може бути мінімальним, тому що навіть у групі монотерапії тамоксифеном 8-річна виживаність без віддалених рецидивів перевищила 97 %.

Довгострокові дані показують, що ОС у поєднанні з інгібіторами ароматази або тамоксифеном може зменшити рецидиви порівняно з одним тамоксифеном у пацієнок у пременопаузі з РМЗ на ранній стадії. Більшість експертів вважають основними факторами, які вимагають ОС: метастази у 2 і більше регіонарні лімфатичні вузли, вік понад 35 років, високий ступінь злоякісності пухлини, несприятливі генні сигнатури.

**Окрема доповідь О.С. Зотова була присвячена післяопераційним ускладненням при радикальній хірургії раку молочної залози.** До частих ускладнень радикальної хірургії РМЗ належать хронічний больовий синдром, гематоми, сероми, рана інфекція. Рідше зустрічається хвороба Цушка (хронічний рецидивний періареолярний абсцес), хвороба Мондора (тромбофлебіт торакоепігастральної підшкірної вени), плечова плексопатія, пневмоторакс, венозний тромбоз. При оперативних втручаннях можлива поява дефектів шкірних клаптів у пацієнок із товстим шаром підшкірної клітковини, який часто стає депо сером, полем мацерації шкіри і вторинної інфекції.

При органозберігаючих операціях до післяопераційних ускладнень належать фіброз, лімфедема, хронічний рецидивуючий целюліт, ангіосаркома при використанні променевої терапії. При втручанні на

аксиллярній ділянці можуть виникнути пошкодження анатомічних структур, лімфедема верхньої кінцівки, рубцевий інфільтрат пахової ділянки, лімфорея з грудної лімфатичної протоки.

Ранові інфекції найчастіше викликаються стафілококами. Куріння в 4 рази збільшує ризик ранової інфекції, що пов'язано з порушенням мікроциркуляції в шкірі. При підвищеному ризику призначення антибактеріальних препаратів (цефалоспорини, захищені пеніциліни) на 40 % зменшує ризик розвитку інфекції. Венозна тромбоемболія виникає, як правило, через 2 тижні після операції. Користь її системної профілактики не доведена, рекомендується носіння компресійних панчіх. Підшкірні сероми можуть інфікуватися й викликати тривале загоєння рани, збільшувати терміни перебування в стаціонарі й витрати на лікування. Вони затримують проведення реабілітаційних заходів і ад'ювантної терапії, а отже, знижують економічну ефективність лікування і якість життя пацієнтів.

**Оновлені рекомендації з метастатичного раку грудної залози ABC V навів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» Ярослав Васильович Шпарик.**

На конференції ABC було розглянуто питання про застосування шкал значимості нових методів лікування. Експерти рекомендували використовувати об'єктивні шкали, такі як ESMO-MCBS або структури значень ASCO, щоб оцінити реальні переваги нового методу лікування й допомогти визначити пріоритети у фінансуванні, особливо в країнах з обмеженими ресурсами. Так, наприклад, якщо медіана загальної виживаності при стандартному лікуванні понад 24 місяці, то оцінка 4 за шкалою ESMO-MCBS буде виставлятися при  $HR \leq 0,70$  і покращанні  $\geq 9$  місяців, а також при покращанні 5-річної виживаності  $\geq 10$  %. Оцінці 3 відповідає  $HR \leq 0,70$  і покращання  $\geq 6$  і  $< 9$  місяців, оцінці 2 —  $HR \leq 0,70$  і покращання  $\geq 4$  і  $< 6$  місяців або  $HR > 0,70-0,75$  і покращання  $\geq 4$  місяці. Оцінка 1 відповідає  $HR > 0,75$  або покращанню менше від 4 місяців. Підвищувати оцінку на рівень 1 слід тоді, коли доведено покращання якості життя і/або менше токсичності 3–4-го ступеня, що впливає на щоденне самопочуття. Якщо на кривій виживання є довгострокове плато і перевага загальної виживаності продовжує спостерігатися на рівні 7 років, також оцініть за формою 1 (терапія з потенціаломвилікування) і поставте обидві оцінки, тобто A/4.

Новим положенням консенсусу є те, що при виборі способу лікування поширеного раку грудної залози необхідно враховувати HR і HER2 статус, а також спадковий BRCA статус; дослідження PIK3CA у HR-позитивних і PD-L1, якщо можливе застосування таргетної терапії; попередні методи лікування і їх токсичність, тривалість ремісій; пухлинне навантаження (визначається як кількість і локалізація метастазів); біологічний вік, загальний стан, супутні захворювання (включно з дисфункцією органів). Також важливу роль відіграє менопаузальний статус для ендокринної терапії; необхідність швидкого контролю захворювання/

симптомів; соціально-економічні й психологічні фактори; доступні методи лікування в країні проживання пацієнта; власні уподобання пацієнта. Згідно з висновком експертів, це положення консенсусу оцінено як A, і за нього проголосували 95 % осіб.

Крім того, у рекомендаціях підкреслюється, що вік пацієнтки не повинен бути єдиною причиною відмови від застосування ефективної терапії в пацієнтів літнього віку і надмірного лікування в молодих пацієнтів. Вік сам по собі не повинен визначати інтенсивність лікування (рівень доказовості I/A, проголосували 96 % експертів).

Якщо статус пухлини змінюється і результати дослідження її біології при метастатичному ураженні відрізняються від результатів для первинної пухлини, експерти рекомендують розглянути можливість використання таргетної терапії (ET і/або анти-HER2-терапія) за наявності позитивних рецепторів, принаймні після однієї біопсії, незалежно від терміну її використання (рівень доказовості B, проголосували 87 % експертів).

Також слід зазначити, що змінилося визначення вісцерального кризу. Відповідно до положення консенсусу, вісцеральний криз — це тяжка дисфункція органів, оцінювана за ознаками й симптомами, даними лабораторних досліджень і швидкістю прогресування захворювання. Вісцеральний криз не просто означає наявність вісцеральних метастазів, а передбачає компрометацію важливих органів, що має клінічні показання для якомога більш швидкого початку ефективної терапії. Наприклад, при вісцеральному кризі печінки виявляється стрімке зростання білірубіну  $> 1,5 \times \text{ВМН}$  за відсутності синдрому Жильбера або обструкції жовчних шляхів. Легеневий вісцеральний криз характеризується швидко наростаючою задишкою в стані спокою, яка не полегшується дренаванням плеврального випоту.

Також у рамках консенсусу було прийнято нове положення про призначення інгібіторів CDK 4/6. Препарат інгібітору CDK 4/6 у комбінації з ET є стандартною терапією пацієнтів з ER-позитивним/HER2-негативним поширеним РМЗ, оскільки його застосування дозволяє досягти значного збільшення виживаності без прогресування, помітного підвищення загальної виживаності й підтримки або покращання якості життя.

Інгібітор CDK 4/6 можна комбінувати з інгібіторами ароматази або з фульвестрантом у першій чи другій лінії лікування поширеного раку молочної залози, що виник *de novo* або рецидивував, а також у випадках розвитку первинної або вторинної резистентності (визначається відповідно до настанов із менеджменту поширеного РМЗ). Ця рекомендація стосується жінок у постменопаузі, жінок у пременопаузі в комбінації з агоністом ЛГРГ, і чоловіків, бажано в комбінації з агоністом ЛГРГ (висновок експертів I/A, проголосували 97 % осіб).

Крім того, оцінки ESMO-MCBS стосовно ефективності використання інгібітору CDK 4/6 у комбінації з ET для лікування пацієнтів з поширеним РМЗ ризикують



ся залежно від умов та використаних препаратів як у першій, так і в другій лінії терапії.

**Ще одна доповідь к.м.н. Я.В. Шпарика була присвячена лікуванню BCRA<sub>m</sub> раку молочної залози.**

Близько 60–80 % хворих із зародковими мутаціями BCRA<sub>1</sub> хворіють на тричі негативний РМЗ, понад 75 % хворих із зародковими мутаціями BCRA<sub>2</sub> хворіють на РМЗ, який може бути класифікований як люмінальний А або люмінальний В. Популяція пацієнок з BCRA<sub>m</sub>-асоційованим РМЗ має більш агресивні клініко-патологічні характеристики.

ESO-ESMO ABC 5 рекомендують при виборі лікування брати до уваги такі фактори, як статус рецепторів HR і HER2, статус гермінальних мутацій BRCA, PIK3CA при HR-позитивному і PD-L<sub>1</sub> при тричі негативному РМЗ, якщо доступні таргетні методи лікування. Також повинні бути враховані попередні методи лікування і їх токсичність, час без прогресування або захворювання, пухлинний тягар (визначається як кількість і місце метастазів), біологічний вік, функціональний статус, супутні захворювання, статус менопаузи, необхідність швидкого контролю захворювання/симптомів, соціально-економічні й психологічні чинники, доступні методи лікування в країні й переваги пацієнта.

У лікуванні раку молочної залози новим напрямком можуть стати інгібітори PARP, про що свідчать результати клінічного дослідження 3-ї фази OlupriAD. При порівнянні зі стандартними режимами хімотерапії таргетна терапія олапарибом знижувала ризик прогресування захворювання у хворих на метастатичний BRCA-асоційований РМЗ на 42 % (3 місяці).

У цьому дослідженні взяли участь 302 хворі на метастатичний BRCA-асоційований РМЗ. Статус пухлини міг бути як гормонопозитивним, так і потрійним негативним. Хворі на HER2-позитивний РМЗ не брали участі в дослідженні. Усі пацієнтки отримали не більше від 2 ліній хімотерапії або гормональну терапію з приводу метастатичного процесу. Учасниці були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 на 2 групи, одна з яких перебувала на терапії олапарибом (300 мг 2 рази/добу), а друга отримувала режими стандартної хімотерапії, обраної на розсуд дослідника (капецитабін, або вінорельбін, або ерибулін). Лікування тривало до прогресування захворювання або розвитку ознак непереносимої токсичності. Основним критерієм ефективності був показник виживаності без прогресування.

Відповідно до отриманих результатів при медіані спостереження 14 міс. ризик прогресування захворювання в групі олапарибу був на 42 % нижче, ніж у групі хімотерапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) виявилася значно вищою у групі хворих, які отримували олапариб (7,0 і 4,2 міс. відповідно). Час до повторного прогресування захворювання був також вищим у групі досліджуваного препарату. Частота об'єктивної відповіді становила 59,9 % у групі олапарибу і 28,8 % у групі хімотерапії.

Дослідники зробили висновок про те, що порівняно зі стандартними режимами хімотерапії монотерапія олапарибом сприяє статистично й клінічно значимому збільшенню ВБП у хворих на HER2-негативний мета-

статичний BRCA-асоційований РМЗ. Профіль безпеки препарату відповідав результатам раніше проведених досліджень.

**У наступній доповіді к.м.н. Я.В. Шпарик розповів про нові методи лікування гормонозалежних пухлин.** Станом на початок 2017 року стало зрозуміло, що ефективність чистої гормонотерапії в паліативному режимі досягла плато на рівні 10–14 місяців ВБП хвороби. Перспективу покращання ефекту гормонотерапії вбачають у застосуванні таргетних засобів різних груп у комбінації з гормонотерапією. Палбоцикліб являє собою таргетний препарат, що вибірково інгібує циклін-залежні кінази CDK4 і 6, що призводить до відновлення контролю клітинного циклу й блокади проліферації пухлинних клітин у хворих на естроген-позитивний/HER2-негативний рак молочної залози. У дослідженні 2-ї фази PALOMA-1 у хворих на естроген-позитивний/HER2-негативний поширений РМЗ, які отримували комбінацію палбоциклібу з летрозолом, медіана ВБП була вищою порівняно з пацієнтами, які отримували тільки летрозол (20,2 і 10,2 міс. відповідно). Ефективність комбінованої терапії в цілому супроводжувалася задовільною переносимістю препаратів. Отримані результати стали підставою для схвалення даної комбінації Управлінням з контролю над якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA).

Метою проведення рандомізованого подвійного сліпого дослідження 3-ї фази PALOMA-2 стало підтвердження отриманих результатів. У цьому дослідженні взяли участь 666 жінок, які перебували в постменопаузі й не отримували раніше системної терапії з приводу поширеного РМЗ. Усі учасниці дослідження були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 на 2 групи, одна з яких отримувала палбоцикліб (125 мг/день перорально протягом 3 тижнів, 1 тиждень перерви) + летрозол (2,5 мг/день постійно), а друга — плацебо + летрозол в аналогічному режимі. Лікування тривало до прогресування захворювання, відмови пацієнтки від участі в дослідженні або її смерті. За результатами даного дослідження медіана ВБП становила 24,8 міс. (палбоцикліб + летрозол) і 14,5 міс. (плацебо + летрозол) відповідно.

У дослідженні PALOMA-3 компанійоном для палбоциклібу був обраний фулвестрант у дозі 500 мг як один із найактивніших препаратів при метастатичному РМЗ (mPM3). У рандомізоване подвійне сліпе дослідження 3-ї фази PALOMA-3 була включена 521 пацієнтка з естроген-позитивним + HER2-негативним mPM3, у яких прогресування настало на тлі або раніше ніж через 12 місяців після завершення ад'ювантної гормонотерапії або на тлі першої лінії гормонотерапії mPM3, тобто комбінація вивчалася і в першій, і в другій лініях гормонотерапії. Комбінація фулвестранту й палбоциклібу виявилася вдвічі більш ефективною і в підгрупі хворих в першій лінії терапії, і в другій лінії терапії. У хворих, які раніше не отримували лікувальну гормонотерапію, ВБП становила 9,5 проти 5,4 місяця; у хворих, які раніше отримали першу лінію терапії, перевага також зберігалася: 9,9 проти 4,2 місяця.

**З доповіддю «Мультимодальна візуалізація вогнища в молочній залозі: аналіз клінічних випадків»**

виступила лікар-рентгенолог Ганна Олександрівна Галішина (спеціалізований мамологічний центр, м. Київ). До основних методів діагностики захворювань молочної залози належать рентгенівська мамографія, ультразвукова мамографія, магнітно-резонансна мамографія, інтервенційні втручання під контролем променевих методів. Мамографічний скринінг у жінок вікового періоду 40–50 років показаний у групі підвищеного ризику захворювання на РМЗ із періодичністю 1 раз на рік. За інших обставин достатнім є обстеження 1 раз на 2 роки. Щорічна рентгенівська мамографія показана жінкам, старшим за 50 років.

УЗД — корисне доповнення до рентгенівської мамографії в жінок із високою щільністю грудної залози й наявністю імплантів. У разі виявлення при пальпації об'ємного новоутворення в грудній залозі в жінок, молодших за 35 років, на першому етапі променевого обстеження показане УЗД.

Щодо обстеження і вибору методу NCCN дає такі рекомендації: скринінг у безсимптомних пацієнтів (залежно від ризику й віку), утворення, що пальпуються (визначальний вік 30 років), виділення із соска (при патологічних — 30 років, при фізіологічних — 40 років), асиметрії (визначальний вік — 30 років), зміни шкіри (мамографія + УЗД), біль (локальний — від 30 років), аксиллярні лімфатичні вузли (виключити системні захворювання), імпланти (BIA-ALCI), чоловіки. За наявності мутації BCRA NCCN рекомендує: з 18 років проявити настороженість, із 25 років — клінічне обстеження кожні 6–12 місяців, магнітно-резонансна мамографія/мамографія кожні 12 місяців, із 30 років — магнітно-резонансна мамографія + мамографія індивідуально.

Мамографія — це науково доведена ефективність для скринінгу. Використовується для діагностики доклінічного раку, що проявився тільки кальцинатами, множинного процесу, стереотаксичної біопсії об'єкта, оцінки ефективності неоад'ювантної лікування. Перевагами УЗД є безпека, диференціальна діагностика додаткових утворень, обстеження вагітних і в період лактації, інтервенційні втручання, у тому числі їх обґрунтування, можливість обстеження всіх груп лімфатичних вузлів, оцінка стану імплантів, прихованих або рентгеннегативні раки в жінок 25–40 років при високощільній залозі.

МРТ призначають кандидатам на органозберігаюче хірургічне втручання при мультицентричних ураженнях, для діагностики рецидиву в зоні післяопераційного рубця, оцінки результатів неоад'ювантної хіміотерапії, скринінгу жінок із високим ризиком розвитку РМЗ, оцінки молочних залоз і стану імплантів після аугментації.

**Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО Олександр Сергійович Дудніченко виступив з доповіддю «Ад'ювантна терапія молочної залози: як покращити результати».** Ад'ювантна системна терапія — це терапія мікрометастазів, що могли бути залишені або були поширені, але не можуть бути ідентифіковані при візуалізаційних тестах. При раку молочної залози препара-

тами для системної ад'ювантної терапії є цитостатики, гормональні, таргетні, ангіогенні препарати, TOR-кінази, PARP-інгібітори. Ад'ювантна хіміотерапія ефективна не в усіх пацієнтів, що вимагає ретельного відбору на АХТ. З цієї метою необхідне визначення стадії пухлини за системою TNM, біологічного підтипу пухлини, а також віку пацієнтки (репродуктивний, перименопауза, постменопауза).

Показаннями до АХТ є повне вилікування, ерадикація мікрометастазів, підвищення загальної і безрецидивної виживаності, зниження щорічного ризику рецидиву. До прогностичних маркерів РМЗ, що підвищують ризик рецидиву, належать пахвові лімфатичні вузли, гістологічний тип, ступінь диференціації і розмір пухлини, вік пацієнта, лімфоваскулярна інвазія, ER/PR-гормональний рецепторний статус, HER<sub>2</sub>/neu статус, індекс проліферації Ki-67. Інтелектуальні маркери, що забезпечують вигравш від терапії, — ER/PR-гормональний рецепторний статус і HER<sub>2</sub>/neu статус.

Для відбору пацієнок на АХТ необхідний точний імуногістохімічний аналіз з метою визначення молекулярного підтипу РМЗ з низьким і проміжним ризиком рецидиву. Вибір АХТ повинен бути зроблений на основі біології пухлини й характеристики пацієнта. При люмінальному раку А призначається тільки гормонотерапія, люмінальному раку В (HER2-негативний) — у більшості випадків хіміотерапія і гормонотерапія, люмінальному В (HER2-позитивний) — хіміотерапія, анти-HER2-терапія і гормонотерапія, HER2-позитивному (нелюмінальному) — хіміотерапія і анти-HER2-терапія, потрійному негативному (протоковому) — хіміотерапія із включенням антрациклінів і таксанів.

АХТ істотно знижує ризик рецидиву й смерті серед пацієнтів з операбельним РМЗ, особливо при послідовному використанні антрациклін-індукованих таксанових режимів. У дослідженні E1199 порівнювали паклітаксел і доцетаксел, а також режим їх уведення — кожні 3 тижні й щотижня, використовуючи 2 × 2 дизайн в ад'ювантній терапії РМЗ II і III стадій. Спочатку послідовне щотижневе застосування 12 курсів паклітакселу 80 мг/м<sup>2</sup> після 4 циклів доксорубіцину й циклофосфаміду кожні 3 тижні значимо покращувало показники безрецидивної і загальної виживаності порівняно з 4 курсами паклітакселу (175 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні). Проте не було відзначено відмінностей при порівнянні типів таксанів (паклітаксел і доцетаксел).

За 10-річний період спостереження після встановлення діагнозу була зібрана інформація про виникнення пізнього рецидиву захворювання (понад 5 років), що зазвичай спостерігається при гормон-рецептор-позитивних пухлинах, яка служить свого роду еталоном для прийняття рішень і мультипараметричних аналізів. Хіміотерапія АС × 4 з подальшим переходом на щотижневий паклітаксел асоціювалася зі значним покращанням показника безрецидивної виживаності, хоча покращання було менш значуще, ніж результат, отриманий при першому аналізі.

**Порівняльна характеристика селективних модуляторів рецепторів естрогену в ендокринній терапії РМЗ**

стала темою доповіді клінічного онколога **М.В. Брайцари**. Згідно з даними низки досліджень, селективні модулятори рецепторів естрогену позитивно впливають на ліпідний профіль сироватки. Можливим механізмом даного ефекту є частковий агоністичний вплив і пряме блокування одного зі шляхів біосинтезу холестерину. У дослідженні М. Kusama et al. вивчався вплив тореміфену й тамоксифену на ліпідний профіль сироватки. Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів вимірювалися до початку дослідження, через 3, 6 і 12 місяців.

Результати дослідження продемонстрували схожий вплив тореміфену й тамоксифену на рівень загального холестерину у вигляді його зниження. Впливи ж на рівні тригліцеридів і ЛПВЩ були протилежними з перевагою тореміфену перед тамоксифеном (знижував тригліцериди й підвищував протективні ЛПВЩ).

**Про розширення можливостей ініціальної гормонотерапії раку молочної залози розповів завідувач хірургічним відділенням Київського міського онкологічного центру Микола Федорович Анікусько.** Синонімами терміна «ініціальна гормонотерапія» є «неoad'ювантна гормонотерапія» і «неoad'ювантна ендокринотерапія» (НЕТ). НЕТ застосовується для переведення неоперабельної пухлини в операбельну, виконання органозберігаючих операцій і поліпшення косметичного ефекту. Вона необхідна для визначення пацієнток із низьким ризиком рецидиву на підставі патологічної відповіді й індексу проліферації (PCR, RCBO-1, Ki-67), пацієнток із високим ризиком рецидиву та оцінки внутрішньопухлинних молекулярних маркерів.

Внутрішньопухлинні молекулярні маркери — важливі прогностичні фактори, що впливають на всі аспекти ведення пацієнток із раком молочної залози. До них належать експресія білків естрогенових і прогестеронових рецепторів, які визначаються імуногістохімічним способом, ампліфікація генів HER<sub>2</sub>/neu FISH, експресія генів Oncotype Dx, MammaPrint, BCI, PAM 50, а також профіль мутацій — ESP1m, PIK3CA, FoundationOne і CDx.

Ініціальна гормонотерапія (ендокринотерапія) має такі ж підходи й цілі, як і неoad'ювантна хімотерапія. На тлі застосування НЕТ частка осіб, які досягли повної морфологічної відповіді pCR, значимо нижча, ніж на хімотерапії, а відсоток виживання корелює з клінічною відповіддю. Для визначення предиктивної відповіді на терапію необхідне раннє дослідження індексу проліферації Ki-67.

Предикторна роль Ki-67 при призначенні гормональної терапії була показана в дослідженні IMPACT. У ньому порівнювалася ефективність неoad'ювантної терапії анастрозолом, тамоксифеном і комбінацією анастрозол + тамоксифен. Було показано, що анастрозол демонструє перевагу перед тамоксифеном щодо супресії Ki-67 і виживання без прогресування. Отже, оцінка Ki-67 після 2-тижневого прийому анастрозолу дозволяє прогнозувати ефективність терапії: чим швидше знижується Ki-67, тим краща відповідь на терапію і нижчий ризик прогресування.

У дослідженні, проведеному Dowsett et al. (2007), було показано, що Ki-67 є фармакодинамічним маркером для лікування пацієнтів у неoad'ювантному режимі. У ньому взяли участь 330 пацієнток, які протягом двох тижнів отримували інгібітори ароматази або тамоксифен. Було продемонстровано більше зниження Ki-67 у групі інгібітору ароматази — 76 % випадків, у групі тамоксифену — 60 %. При тривалій терапії ці показники становили 82 і 62 % відповідно. Надалі, залежно від рівня зниження Ki-67, усі пацієнтки були розподілені на 3 групи, кожна з яких мала різний прогноз виживання й потребувала різних методів терапії.

Новою стратегією в неoad'ювантній ендокринотерапії є можливість комбінування гормональних препаратів з інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 і 6. Її ефективність підтверджена в дослідженні neoMONARCH, у якому було виявлено, що комбінація анастрозолу й абемациклібу на 30–40 % збільшує відповідь на терапію.

Для лікування РМЗ у жінок у пременопаузі використовують два препарати — тамоксифен і тореміфен. Тореміфен (Фарестон<sup>®</sup>, Orion Corporation, Фінляндія) є похідним тамоксифену, у молекулу якого внесений атом хлору, що визначив більш високий профіль безпеки й кращу переносимість лікування.

У 2010 році D. Jaime et al. були опубліковані результати дослідження NAFTA, у якому порівнювалася ефективність тореміфену (60 мг) і тамоксифену (20 мг), що призначалися щодня протягом 5 років як ад'ювантна терапія з включенням 1813 жінок у пери- або постменопаузальному періоді з інвазивним гормон-рецептор-позитивним первинним РМЗ. Показники 5-річної безрецидивної виживаності в групах тамоксифену й тореміфену не мали відмінностей і становили 91,2 %. Показники 5-річної загальної виживаності в групах тамоксифену й тореміфену — 92,7 і 93,7 % відповідно.

У дослідженні IBCSG 12-93 порівнювалися 3 ад'ювантних режими: 4 курси хімотерапії (доксорубіцин або епірубіцин + циклофосфамід) і гормонального препарату одночасно, послідовно або як монотерапії. У дослідженні IBCSG Trial 14-93 порівнювали 2 режими (циклофосфамід 4 курси і далі режим CMF 3 курси) з 16-тижневою перервою між курсами і без такої. Загальний аналіз даних цих досліджень (n = 1035) показав подібні результати 5-річного виживання без ознак захворювання: 72 % для тореміфену, 69 % для тамоксифену; загальна виживаність становила 85 % для тореміфену, 81 % — для тамоксифену. У пацієнток з ER-позитивним РМЗ (n = 773) на тлі тореміфену 5-річна виживаність без ознак захворювання становила 76 % (72 % для тамоксифену), а 5-річна загальна виживаність — 90 і 86 % відповідно.

**Тему органозберігаючої онкопластичної хірургії раку молочної залози висвітлив завідувач Центру сучасної мамології LISOD Андрій Валентинович Жигулін.** Онкопластична хірургія молочної залози — це стратегія, що має на меті мінімізацію деформації молочної залози (досягнення максимально естетичного результату) після онкологічної операції і використовує принципи пластичної і реконструктивної хірургії. Для адекватного онкологічного обсягу видалення пухлини



# ФАРЕСТОН®

тореміфен

таблетки 20 мг, 60 мг



- Висока протипухлинна активність щодо усіх естрогенорецепторів<sup>1,2</sup>
- Покращений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками<sup>3</sup>
- Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини<sup>4-6</sup>
- Доступна вартість лікування

## АНТИЕСТРОГЕНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ГІПЕРПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Реєстраційний номер: UA/4251/01/01, UA/4251/01/02

Література: **1.** Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 109-113. **2.** Di Salle E et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 36: 203-206. **3.** Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006; 15: 142-157. **4.** Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1158-1162. **5.** Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 365-368. **6.** Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas* 2004; 48: 321-327.



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. БІЛЬШ ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ВІД МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА «ОРІОН КОРПОРЕЙШН» ТА З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

**ОРІОН КОРПОРЕЙШН**  
Оріоніентіе, 1  
02200 Еспоо, Фінляндія  
Тел.: +358 10 426 1  
Факс: +358 10 426 38 15  
[www.orionpharma.com](http://www.orionpharma.com)

**ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ**  
04116, Київ, вул. Шолуденка, 3, офіс 309  
Тел.: +380 44 230 4721  
Факс: +380 44 230 4722  
E-mail: [office@orionpharma.com](mailto:office@orionpharma.com)  
[www.orionpharma.com](http://www.orionpharma.com)



потрібні планування розрізів шкіри й висічення паренхіми з використанням принципів мамопластики і мастопексії; ремодельовання залози після адекватного видалення пухлини; централізація сосково-ареолярного комплексу; відновлення контралатеральної симетрії.

Оптимальне лікування РМЗ можливе лише в умовах спеціалізованого мамологічного центру, організованого згідно зі стандартами EUSOMA та мультидисциплінарним підходом. Відповідно до локалізації пухлини й кровопостачання з молочної залози й оточуючих тканин можливе формування шкірно-паренхіматозних клаптів, що ефективно закривають дефекти після видалення пухлин. Чим більшою кількістю технік володіє хірург, тим кращі онкологічні, естетичні й функціональні результати його операцій.

**Вплив вітаміну D на канцерогенез раку молочної залози розглядався в доповіді завідувачки відділенням онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Юлії Ігорівни Зайвелевої (у співавторстві з клінічним онкологом М.В. Павлушенко).** Встановлено, що жінки з найвищим рівнем вітаміну D демонструють значне зниження ризику РМЗ, а збільшення рівня 25(OH)D у плазмі крові на 1 нг/мл призводить до зниження ризику виникнення РМЗ на 16 %.

У перехресному дослідженні G. Janbabai et al. (2016) за участю 200 пацієток із РМЗ було показано, що низький рівень сироваткового вітаміну D корелює з несприятливими клініко-патологічними прогностичними факторами, а саме: пізня стадія (ІІВ, ІІС і ІV), великий розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів незалежно від менструального статусу на момент встановлення діагнозу. 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.

У проспективному когортному дослідженні H. Maalmi et al. (2014) було встановлено, що рівень сироваткового вітаміну D понад 30 нг/мл корелює зі зниженням смертності від раку молочної залози. Також його застосування в поєднанні з інгібіторами ароматази (Qamar J. et al., 2010) запобігає розвитку артралгій, викликаних ІА.

**Юлія Ігорівна Зайвелева, завідувачка відділенням онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, виступила з доповіддю «Нейроендокринні пухлини: сучасний стан проблеми. Роль інгібіторів m-TOR у лікуванні».** Нейроендокринні пухлини (НЕП) — це новоутворення з клітин дифузної нейроендокринної системи (APUD-системи). APUD-система — складова ендокринної системи організму, представлена розсіяними в різних органах ендокринними клітинами (апудоцитами), що продукують грандулярні гормони (пептиди, за винятком кальцитріолу). APUD-клітини синтезують і виділяють структурно споріднені пептиди й біоаміни,

які шляхом декарбоксілювання перетворюються в нейромедіатори й гормони.

Унаслідок гормональної активності НЕП може виникати карциноїдний синдром, який клінічно проявляється припливами (90 %), діареєю (70 %), болем у животі (40 %), ураженням серцевих клапанів (40–50 %), телеангіектазіями (25 %), задишкою (15 %), пелагрою (5 %) тощо. Карциноїдний криз — смертельно небезпечне ускладнення карциноїдного синдрому внаслідок гіперсекреції гормонів і пептидів, вплив яких посилюється провокуючими факторами (анестезія, інвазивні маніпуляції, хірургічні втручання). Його клінічна картина проявляється масивними раптовими припливами, почервонінням шкіри обличчя, гіпо- або гіпертензією, тяжким бронхоспазмом, серцевою аритмією.

До спадкових синдромів, для яких характерні НЕП, можна віднести синдром Золлінгера — Еллісона — гастриннома (найчастіше в стінці дванадцятипалої кишки, підшлункової залози або в оточуючих лімфатичних вузлах) та постійно рецидивуючі пептичні виразки внаслідок вторинної щодо гіпергастринемії гіперпродукції соляної кислоти в шлунку. Синдром множинних ендокринних неоплазм (МЕН1) — група спадкових автосомно-домінантних синдромів, що характеризується ендокринним аденоматозом і пептичними виразками тонкого кишечника. Вона включає триаду Вермера — пухлина з острівців підшлункової залози, пухлина парашитоподібних залоз, пухлина гіпофіза. До синдрому множинних ендокринних неоплазм також належать МЕН2А і МЕН2В. МЕН2А (синдром Сіппла) — медулярний рак щитоподібної залози, моно- і білатеральна феохромоцитома, гіперплазія парашитоподібних залоз. МЕН2Б (синдром Горліна) — медулярний рак щитоподібної залози, моно- і білатеральна феохромоцитома, множинні гангліонієрони слизових оболонок губ, повік, порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, марфаноїдна структура тіла.

Для інструментальної діагностики НЕП використовуються КТ, МРТ з контрастуванням, УЗД, ЕндоУЗД, ЕхоКТ, езофагогастродуоденоскопія, колоноскопія, капсульна ендоскопія, октреоскан, Ga-DOTATOC ПЕТ/КТ. Для інструментальної діагностики використовуються методи морфологічної та молекулярної візуалізації, лабораторна діагностика (хромогранін А, 5-ГІОК, специфічні маркери функціонуючих НЕП). Обов'язковими є патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження.

Лікування НЕП комплексне, однак основним методом є хірургічний. Крім того, використовуються хіміотерапія, таргетна і симптоматична терапія.

До таргетних препаратів, що призначаються для лікування НЕП, належить еверолімус (інгібітор mTOR). У рандомізованому дослідженні RADIANT-1 було показано, що при НЕП шлунково-кишкового тракту додавання еверолімусу до сандостатину ЛАР сприяло поліпшенню як безпосередньої ефективності (контроль росту пухлини становив 84,4 % у групі комбінованої терапії і 77 % — у групі монотерапії еверолімусом),

так і віддалених результатів лікування (безрецидивна виживаність становила 16,7 і 9,7 місяця відповідно).

Вивчення еверолімусу при нейроендокринних пухлинах було продовжене в рамках дослідження III фази. У рандомізованому дослідженні RADIANT-2 була показана ефективність еверолімусу в комбінації з октреотидом-депо порівняно з монотерапією октреотидом-депо у хворих із високодиференційованими нейроендокринними пухлинами різних локалізацій. Спостерігалось зниження ризику прогресування захворювання на 23 % на користь еверолімусу. Крім того, на тлі терапії еверолімусом медіана тривалості життя без прогресування збільшилася на 5,1 місяця — з 11,3 місяця в пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з октреотидом, до 16,4 місяця в пацієнтів, які отримували еверолімус у комбінації з октреотидом.

Після того як були отримані результати застосування еверолімусу в комбінації з октреотидом, еверолімус був вивчений при НЕП як монотерапія порівняно з плацебо. У дослідженні RADIANT-3 було показано статистично вірогідну перевагу еверолімусу порівняно з плацебо щодо безрецидивної виживаності й об'єктивних ефектів у хворих із нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Медіана безрецидивної виживаності при лікуванні еверолімусом більше ніж у два рази перевищувала таку при терапії плацебо — 11,4 проти 5,4 місяця.

Під час дослідження III фази RADIANT-4 терапія еверолімусом дозволила подовжити медіану ВВП на 7,1 місяця порівняно з плацебо. Застосування еверолімусу сприяло 52-відсотковому зниженню ризику прогресування захворювання або летального результату в пацієнтів із прогресуючою нефункціонуючою НЕП легень або шлунково-кишкового тракту пізніх стадій.

**К.м.н., доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, лікар-хіміотерапевт Ольга Володимирівна Пономарьова запропонувала до уваги слухачів доповідь «Хіміотерапія і гормонотерапія метастатичного раку молочної залози: кому і коли?».** Вона зазначила, що метастатичний РМЗ фактично залишається некурабельним захворюванням із медіаною загального виживання близько 3 років. Пухлини базального підтипу ERBB2+ мають найвищу частоту повних морфологічних регресій — 45 % при проведенні неoad'ювантної терапії. Пухлини люмінального типу дають 6 % повних морфологічних регресій, а пухлини, подібні до нормальних клітин, не мають жодного випадку повних морфологічних регресій.

У роботі С.М. Pegou et al. (2000) було встановлено, що хворі з пухлинами, подібними до базального епітелію, з пухлинами підтипу ERBB2+ мають найкоротшу тривалість життя. Люмінальний підтип 3 характеризується більш низькою виживаністю порівняно з люмінальними типами А і В.

До недавнього часу вважалося, що базальноподібний підтип РМЗ, PE-PP-HER<sub>2</sub>/neu (потрійний негативний фенотип) не має молекулярних мішеней, а отже, відсутня можливість проведення таргетної терапії. Тому при потрійному негативному раку призначається хіміотерапія. Найбільш високу частоту

відповідей індукують антрациклін-таксанові режими. Можливим шляхом збільшення активності хіміотерапії є її інтенсифікація, тобто скорочення інтервалів між стандартними курсами або використання метрономних режимів. Друге за активністю місце посідають режими, що включають препарати платини — 30–40 % повних відповідей на лікування. У хворих з РМЗ і мутаціями BRCA можливе застосування PARP-інгібіторів.

Гормоночутливий і метастатичний РМЗ — це варіабельний у лікуванні вид раку. Він передбачає мультимодальний підхід до лікування, при цьому основним видом терапії є гормонотерапія. Ефективність лікування не тільки визначається стадією захворювання, але й залежить від віку пацієнтки, менструальної функції, локалізації і кількості метастазів, виконавчого статусу хворої.

Першою лінією гормонотерапії є тамоксифен, особливо для пацієнток, які перебувають у менопаузі, або інгібітор ароматази анастразол. При прогресуванні РМЗ на тлі гормональної терапії або її токсичності слід розглянути додаткові лінії ендокринотерапії. За відсутності ефективності всіх ліній гормонотерапії, наявності вісцеральних метастазів необхідне призначення хіміотерапії. Її застосування призводить до таких побічних явищ, як нейтропенія (8–99 %), облісіння (11–66 %), астенія (12–54 %) тощо. Для боротьби з нейтропенією доведену ефективність має філграстим, рекомендована доза якого становить 0,5 млн ОД/кг 1 раз на добу.

Наступна доповідь **к.м.н. О.В. Пономарьової була присвячена лікуванню колоректального раку в сучасних епідеміологічних умовах.** Загальними тенденціями раку ободової і прямої кишки є висока захворюваність із вираженою тенденцією до збільшення протягом останніх років, висока смертність і пізнє виявлення.

Лікування колоректального раку (КРР), як правило, хірургічне, і його результати залежать від стадії захворювання. До інших прогностичних ознак відносять вік, наявність симптомів і пухлинних ускладнень, інвазію нервів і судин, ступінь диференціювання пухлини, високий рівень ЛДГ і генетичні особливості. Незважаючи на добре вивчену симптоматику КРР і наявність розроблених принципів діагностики, частота виявлення I–II стадії раку ободової кишки становить 19 %, прямої кишки — 30 %, IV стадію виявляють в 1/3 хворих. Особливо незадовільні результати хірургічного лікування у хворих із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. Уже при I–II стадії раку ободової кишки у 40 % виявляються циркулюючі пухлинні клітини й у 39 % — метастази в кістковий мозок. Це робить обґрунтованим застосування ад'ювантної терапії після радикальної операції, мета якої полягає в знищенні віддалених мікротастазів, що призводить до збільшення загальної і безрецидивної виживаності. З цією метою використовуються: інгібітор топоізомерази іринотекан, похідне платини 3-го покоління оксаліплатин, прямий інгібітор тимідилат-синтетази ралтитрексед, пероральні фторпіримідини УФТ і капєцитабін.

В умовах пандемії COVID-19 при КРР II–III стадії ESMO рекомендує розглянути можливість за-

міни інфузійних режимів з 5-фторурацилом прийомом капецитабіну. Проте при введенні оксаліплатину і кальціумфолінату пацієнт відвідує ЛПУ, тому можна використовувати інфузійну помпу для введення 5-фторурацилу. Такий підхід дозволяє провести повноцінний протокол FOLFOX.

**В іншій доповіді к.м.н. О.В. Пономарьова розповіла про профілактику і корекцію нейтропенії.** Нейтропенія — це зменшення числа нейтрофілів у крові нижче за 1500/мкл. Відповідно до критеріїв СТСАЕ вона поділяється на легку (1000–1500/мкл), помірну (500–1000/мкл) і тяжку (менше за 500/мкл). Причиною гострої нейтропенії є швидке руйнування й порушення вироблення нейтрофілів. Розвиток хронічної нейтропенії обумовлений як скороченням вироблення нейтрофілів, так і їх надлишковою селезінковою секвестрацією. Вторинні нейтропенії розвиваються в результаті застосування лікарських препаратів, унаслідок інфекцій та імунних реакцій, інфільтративних процесів у кістковому мозку (лейкемізація, мієлодиспластичний синдром, мієлокарциноз). Для лікування нейтропенії необхідне припинення дії потенційного етіологічного фактора. Також використовується профілактичне призначення антибактеріальних препаратів і застосування мієлоїдних факторів росту. Мієлоїдні фактори росту широко використовуються для збільшення кількості нейтрофілів, для профілактики інфекцій у пацієнтів із тяжкою нейтропенією після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та інтенсивної хіміотерапії раку. Найбільший клінічний ефект досягається при їх введенні протягом 24 годин після завершення хіміотерапії.

**Проблеми колоректального раку були розкриті в доповіді доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО Олександра Сергійовича Дудніченка, ішлося також про стратегії лікування метастатичного колоректального раку.** Лікування колоректального раку залежить від резектабельності/нерезектабельності раку і його метастазування в печінку. Резекція метастазів у печінці покращує виживаність пацієнтів при R0 на 38 %, при R0/R1 — на 32 %, при нерадикальній резекції — на 7 %. Якщо метастази нерезектабельні, проводять хіміотерапію в режимі FolFox і FolFoxiri, що покращує загальну виживаність хворих, а потім — резекцію метастазів. Як тільки метастази стають резектабельними, слід не упустити добре терапевтичне вікно, оскільки при прогресуванні пухлини операція, навіть така, що потенційно вилковує, може мати погані результати.

Покращанню лікування при метастатичному КРР сприяє вибір 1-ї лінії терапії, селекція пацієнтів і визначення їх подальшого лікування (лінії і варіанти), молекулярна візуалізація пухлини і резекція/видалення метастазів у печінці. Як хіміотерапія при метастатичному КРР може застосовуватися оксаліплатин — 3-тя генерація препаратів платини. Доведено, що оксаліплатин пригнічує клітинні лінії КРР, стійкі до цисплатину й карбоплатину. При виборі режиму хіміотерапії як препарату 1-ї лінії слід віддавати перевагу найменш токсичному FolFox.

**Аспектам, які впливають на результати лікування раку шлунка, приділив увагу доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО Олександр Сергійович Дудніченко.** Згідно з даними епідеміологічних досліджень, щорічно у світі діагностується 989 тисяч нових випадків раку шлунка (РШ) і реєструється 738 000 смертей від даної патології. Така ж невтішна статистика характерна і для України: РШ I–II стадії виявляється в 31,2 % випадків, III стадії — у 22,3 % і IV стадії — у 37,8 %. У нашій країні хірургічне лікування здійснюється тільки в 16,9 % пацієнтів, у 36,9 % його не проводять навіть при резектабельному раку.

Згідно з патогістологічною класифікацією LAUREN (моделі зростання) виділяють кишковий і дифузний РШ. Кишковий тип викликається *H.pylori*, він має послідовні пренеопластичні стадії, розвивається в популяціях високого ризику, нерідко пов'язаний із курінням, прийомом алкоголю. На кишковий тип РШ частіше хворіють чоловіки віком понад 50 років. Дифузний тип РШ нерідко вражає молодих людей, може викликатися *H.pylori*. Він не має чітких пренеопластичних стадій, схильний до швидкого зростання й інвазії, поганого прогнозу.

При операбельності раку на стадіях Tis-N1N0 (0–1A) проводять органозберігаючі операції або ендоскопічну хірургію, при операбельності раку на стадіях > T1N0 (IВ–III) перед операцією призначають неоад'ювантну хіміотерапію, а потім проводять оперативне втручання. При неоперабельному метастатичному РШ призначають хіміотерапію і симптоматичну терапію.

Після оперативних втручань можливий розвиток рецидивів: при D<sub>2</sub> — в 38,6–65 % випадків, D<sub>1</sub> — 51,7–71,8 %. Тому необхідне призначення АХТ, яка залежить від локалізації і гістологічного типу пухлини, обсягу операції, протипухлинних препаратів і спостереження після комплексного лікування. Від локалізації пухлини залежать шляхи метастазування: пухлина кардії метастазує проксимально, некардії — дистально. При пухлині кардії здійснюють тотальну гастректомію, некардії — субтотальну резекцію. Ад'ювантна терапія проводиться хіміопрепаратами: фторурацилом, доксорубіцином, цисплатином, що з'явилися в арсеналі онкологів з 1990-х років, із 2000 року використовуються таксани, іринотекан і оксаліплатин.

Встановлено, що додавання хіміотерапії пре/пері/післяопераційно забезпечує переваги порівняно з тільки хірургічним лікуванням. Так, у дослідженні CLASSIC за участю 1035 пацієнтів з операбельним РШ II–IIIВ стадії після резекції шлунка з лімфодисекцією D<sub>2</sub> показана переважаюча ефективність АХТ (оксаліплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день + капецитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально з 1-го по 14-й дні, усього 8 курсів) і оперативного втручання порівняно з хірургічним лікуванням. При оцінці 3-річна безрецидивна виживаність становила 59 % у групі хірургічного лікування і 74 % — у групі АХТ і хірургічного лікування.

У великому метааналізі GASTRIC, що включає 15 рандомізованих досліджень III фази і 3514 пацієнтів, було виявлене поліпшення загального виживання при



АХТ і оперативному втручанні порівняно з хірургічним втручанням: 58 і 51 % відповідно. Також у групі комбінованого лікування відзначалося зниження смертності на 18 %.

У рекомендаціях NCCN 2020 Gastric Cancer відзначається, що хірургія з дисекцією лімфатичних вузлів є первинною терапією для пацієнтів з потенційно резектабельними місцево-поширеними пухлинами. Для більшості пацієнтів тільки однієї операції недостатньо. Необхідно використовувати додаткову терапію (комбіновану й комплексну).

**Новим досягненням в лікуванні гепатоцелюлярної карциноми була присвячена доповідь Юлії Ігорівни Зайвелевої, завідувачки відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова.** Частота випадків гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) найвища в країнах, що розвиваються. Чоловіки мають утричі вищий ризик розвитку раку печінки, ніж жінки. Вірусний гепатит С є найчастішою причиною ГЦК на Заході і в Японії, у той час як вірусний гепатит В є найбільш поширеною причиною в Азії і Африці. Цироз печінки — фактор, що у 85 % сприяє розвитку ГЦК. Це прогресує рубцювання печінки внаслідок хронічних захворювань, що призводить до подальшої втрати функції органа, оскільки здорова тканина печінки заміщується фіброзною рубцевою тканиною. Індуковані цирозом зміни мікрооточення печінки можна розглядати як фактор, що сприяє розвитку більшості ГЦК. Одним із прогностичних показників при ГЦК є інвазія порталльної вени — розростання пухлинних клітин на частині ворітної або печінкової вен або порожнистої вени в печінці.

Для лікування поширеної ГЦК існує обмежена кількість опцій. Оцінка основного захворювання має вирішальне значення при виборі опції. Хірургічне втручання включає трансплантацію або резекцію печінки, інтервенційна терапія — локорегіональну терапію. Медикаментозне лікування ГЦК включає в першу чергу системну терапію, особливо при поширеній стадії ГЦК. Також можливе призначення СТГ і симптоматичної терапії. Деякі вказівки рекомендують локорегіональну терапію (наприклад, ТАСЕ) для специфічних груп пацієнтів. При ТАСЕ кровоносні судини, що живлять пухлину, обираються за допомогою ангіографії та емболізуються частинками, що призводить до ішемії пухлини. Хоча ТАСЕ може викликати повну відповідь, ця процедура може погіршувати функції печінки через ішемічне пошкодження здорової тканини. Тому пацієнти, які отримували ТАСЕ, підлягають подальшому спостереженню.

Системна терапія ГЦК першої лінії — це комбінація атезоліумабу з бевацізумабом. Атезоліумаб відновлює протипухлинний імунітет, запобігаючи деактивації Т-клітин, бевацізумаб має антиангіогенний і імуномодулюючий ефект. У міжнародному відкритому багаточастковому рандомізованому дослідженні 3-ї фази IMbrave150 взяв участь 501 пацієнт з неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою, які раніше не отримували системної терапії. Учасники були рандомізовані у співвідношенні 2 : 1 для отримання комбінації

препаратів атезоліумабу і бевацізумабу або препарату сорафенібу. Атезоліумаб вводився внутрішньовенно в дозі 1200 мг у перший день кожного з 21-денних циклів, бевацізумаб вводився внутрішньовенно в дозі 15 мг/кг у перший день кожного з 21-денних циклів. У групі сорафенібу пацієнти приймали препарат перорально в дозі 400 мг двічі на день, щодня протягом кожного 21-денного циклу.

У дослідженні було показано статистично й клінічно значиме поліпшення загальної виживаності й виживаності без прогресування в разі застосування комбінованої терапії порівняно із сорафенібом. Комбіноване застосування атезоліумабу й бевацізумабу в дослідженні дозволило знизити ризик смерті на 42 %, ризик прогресування захворювання або смерті — на 41 % порівняно із сорафенібом.

**Тему гепатоцелюлярної карциноми продовжив лікар-хірург відділу трансплантації і хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Олександр Олександрович Коршак, зупинившись на ролі інтервенційних втручань у лікуванні цієї патології.** Інтервенційна онкологія (ІО) концентрується на лікуванні раку шляхом використання мініінвазивних втручань, що виконуються з використанням засобів радіологічного контролю, таких як ультразвукове дослідження, R<sup>0</sup>, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія/КТ. Вона отримувала новий поштовх у розвитку останніми роками з огляду на те, що медична онкологія переходила на більш пацієнтоорієнтований і персоналізований лікувальний підхід. Інтервенційна онкологія використовує радіологічні засоби для планування прецизійного лікування, контролю лікування, власне лікування й оцінки його ефективності. ІО концентрується на 3 головних напрямках: діагностика, лікування й паліативні втручання.

Прикладом успішної можливості формувати клінічні настанови є первинний рак печінки: два різновиди терапії, що виконуються у рамках ІО, абляція і хіміо-емболізація, успішно інтегровані у світові протоколи лікування з найвищим ступенем доказовості.

Радіочастотна абляція (РЧА) гепатоцелюлярної карциноми на тлі цирозу печінки є мостом до проведення трансплантації печінки. Перед проведенням РЧА необхідне зменшення розмірів гепатоцелюлярної карциноми. При поєднанні ГЦК та ішемічної хвороби серця на першому етапі проводять рентгенендоваскулярну оклюзію ворітної вени, на другому — стентування коронарних артерій і ТАСЕ.

**Гепатотоксичності в онкології було присвячено доповідь Тетяни Миколаївни Поповської, доктора медичних наук, професора Інституту медичної радіології і онкології ім. С.П. Григор'єва.** Ураження печінки в онкології може бути пов'язане з токсичною дією пухлин — метастазами в печінку, тромбозом порталльної вени, паранеопластичними синдромами, інфільтрацією амілоїду або легколанцюговими депозитами. Крім того, причинами розвитку ураження печінки можуть бути хвороби печінки в анамнезі, прийом хіміотерапевтичних препаратів, супутні захворювання, інфекції.



Згідно з ретроспективним аналізом 1643 історій хвороби пацієнток з раком молочної залози, серед тих, хто отримував неoad'ювантну або ад'ювантну поліхіміотерапію, тільки 30,4 % жінок лікували з приводу гепатотоксичності.

Серйозним ускладненням імунотаргетної терапії в онкологічних пацієнтів є розвиток імуніопосередкованого гепатиту (ІОГ). Часто ІОГ перебігає безсимптомно, і про його розвиток може свідчити підвищення АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), білірубину, ГГТП. Одночасне підвищення АСТ/АЛТ із білірубіном або ЛФ підсилює ступінь тяжкості ІОГ. На КТ/МРТ виявляються неспецифічні ознаки — гепатомегалія, набряк, збільшення лімфатичних вузлів біля воріт печінки, дистрофія паренхіми печінки.

При виявленні гепатотоксичності необхідна редукція доз препаратів, що викликали її. При загальному білірубіні від 1,2 до 2,5 Н і рівні трансаміназ від 2 до 5 Н необхідне зменшення дози антрациклінів на 50 %, інших цитостатиків — на 25 %. При загальному білірубіні від 2,6 до 5 Н і рівні трансаміназ від 5 до 10 Н доза антрациклінів зменшується на 75 %, інших цитостатиків — на 50 %. Якщо ж загальний білірубін > 5 Н, трансамінази > 10 Н, відбувається відміна протипухлинної терапії. До препаратів, що вимагають обов'язкової редукції дози при розвитку гепатотоксичності, належать доцетаксел, ерлотиніб, гемцитабін, імагініб, іринотекан, паклітаксел, сорафеніб, топотекан і вінорельбін.

Для запобігання гепатотоксичності застосовується адеметіонін, який бере участь у таких типах біохімічних реакцій, як трансметилування, транссульфування і синтез поліамінів. Реакції трансметилування є важливим етапом синтезу фосфоліпідів, що забезпечують плинність мембран і їх поляризацію. Завдяки цим процесам стимулюється активність різних ферментних систем і синтез жовчі. Участь адеметіоніну в реакції транссульфування компенсує нестачу найважливішого клітинного антиоксиданту глутатіону. Дефіцит глутатіону виникає при хронічних захворюваннях печінки й призводить до зниження стійкості гепатоцитів, до шкідливої дії вільних радикалів. Третя група реакцій, у яких бере участь адеметіонін, — синтез поліамінів, що мають безпосереднє відношення до процесів проліферації гепатоцитів і регенерації печінки.

Роль адеметіоніну в запобіганні FolFox-індукованій гепатотоксичності була показана в ретроспективному аналізі, проведеному В. Vincenzi (2011). Порівняно з хворими контрольної групи в пацієнтів, які отримували адеметіонін, були зафіксовані вірогідно більш низькі рівні АСТ, АЛТ, ГГТП і білірубину за відсутності значущих відмінностей за рівнями лактатдегідрогенази (ЛДГ) і ЛФ. Поясненням даних результатів може служити той факт, що рівні АСТ, АЛТ, ГГТП і білірубину є більш специфічними показниками функції печінки, у той час як на рівні ЛФ і ЛДГ може впливати безліч інших факторів, особливо у хворих на злоякісні новоутворення. У пацієнтів, які отримували адеметіонін, спостережувана гепатотоксичність була більш низького ступеня відповідно до критеріїв NCI-CTCAE (версія 3). При оцінці змін у лікуванні, потреба у яких виникла

внаслідок гепатотоксичності, було встановлено значне зменшення випадків відстрочення курсів і зниження дози в групі прийому адеметіоніну без істотних відмінностей щодо випадків відміни хіміотерапії.

**На питаннях корекції гепатотоксичності, індукованої протипухлинною хіміотерапією, зупинилася завідувачка хіміотерапевтичного відділення обласного онкологічного центру м. Харкова Наталія Миколаївна Отченаш.** Лікарські ураження печінки, або гепатотоксичність, — патологічні процеси, що розвиваються в печінці при застосуванні лікарських агентів у терапевтичних дозах. У 47 % онкологічних пацієнтів гепатотоксичність є причиною відстрочки хіміотерапії. Вінкоалкалоїди, таксани викликають різні пошкодження печінки, включно з неалкогільним стеатогепатитом (НАСГ), похідні платини — жировий гепатоз, НАСГ, венооклюзивну хворобу, інтерферони й інтерлейкіни активують Т-кілери і збільшують експресію прозапальних цитокінів, а також викликають пряме токсичне ушкодження гепатоцитів, гормональні засоби (тамоксифен, антиандрогени) призводять до розвитку холестази, таргетна терапія (бевоцизумаб) здатна викликати синусоїдальну дилатацію.

Про лікарське ураження печінки свідчить встановлений зв'язок із прийомом лікарського препарату з використанням оціночних шкал RUCAM, DILIN, Maria & Victorino. Найбільш чутливим тестом є раннє підвищення АЛТ, при мітохондріальних гепатоцитопатіях — АСТ. При коефіцієнті де Рітіса (АСТ/АЛТ) < 1 підвищення трансаміназ трактується як запальний тип відповіді, > 1 — як некротичний тип.

Профілактика й лікування гепатотоксичних реакцій в онкологічних хворих передбачає призначення гепатопротекторів, які підвищують стійкість печінки до патологічного впливу, підсилюють її детоксикаційну функцію шляхом підвищення активності її ферментних систем і сприяють відновленню її функцій при різних ушкодженнях.

**Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Леонід Леонідович Пінський розповів про діагностику та лікування медикаментозних токсичних гепатитів в онкологічній практиці.** Завдання терапії — постійно підтримувати концентрацію лікарського засобу (ЛЗ) у фармакотерапевтичному діапазоні в сироватці хворого. Нижньою межею фармакотерапевтичного діапазону є концентрація ЛЗ, коли препарат забезпечує 50 % від максимального фармакодинамічного ефекту. Верхньою межею — концентрація ЛЗ, при якій у пацієнта з'являються перші симптоми побічної дії препарату.

На попередньому етапі перед хіміотерапією необхідна верифікація хронічних вірусних гепатитів В і С (HbsAg, анти-HCV сумарні антитіла), гемохроматозу (феритин), неалкогільного стеатогепатиту (StatoTest), хронічного токсичного медикаментозного гепатиту (АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), ЛФ, протеїнограма), вираженості фіброзу (FibroTest) і гіпопротеїнемії. Після проведеної хіміотерапії про розвиток медикаментозного токсичного гепатиту свід-

чать цитолітичний і холестатичний синдром (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, протеїнограма) і вираженість фіброзу (FibroTest).

Покроковий підхід до діагностики лікарського гепатиту (ЛГ) можна відобразити так: патологічні біохімічні показники, клінічні прояви гострого гепатиту → підозра на ЛГ: імовірно, токсична етіологія гепатиту, шкірні прояви, ушкодження нирок, попередні епізоди ЛГ → ретельне опитування про застосування фітопрепаратів і біодобавок, ЛЗ при самолікуванні; чітка фіксація початку прийому ЛЗ і його тривалості → негайне припинення прийому необов'язкових препаратів → оцінка гепатотоксичності прийнятих пацієнтом препаратів у базі LiverTox → біохімічні варіанти ушкодження печінки: цитолітичний — АЛТ/ЛФ > 5; змішаний —  $2 < \text{АЛТ/ЛФ} < 5$ ; холестатичний — АЛТ/ЛФ < 2 → пошук альтернативних причин ушкодження печінки: вірусні гепатити (А, В, С, Е), алкогольна хвороба печінки, первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, пухлинні ушкодження.

Для профілактики й лікування медикаментозного ураження печінки застосовуються гепатопротектори, серед яких важливе місце посідає S-адеметіонін, що має подвійний фокус дії. Ефективність адеметіоніну у хворих на злоякісні пухлини з медикаментозно-індукованим ураженням печінки (МІУП), що вперше розвинулося на тлі хіміотерапії, була показана у від-

критому рандомізованому дослідженні D. Santini et al. (2003). Через 1 і 2 тижні після початку лікування адеметіоніном активність АЛТ і АСТ значно знижувалася, цей ефект зберігався при наступних курсах хіміотерапії. Частота відповіді на лікування адеметіоніном була аналогічною і у хворих з метастазами.

**Доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник (Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава)** зазначив, що для підтвердження медикаментозного ураження печінки, згідно з рекомендаціями EASL-2019, необхідне визначення рівнів АЛТ, лужної фосфатази і загального білірубину. Стійке підвищення загального білірубину і ЛФ на другому місяці застосування лікарських препаратів використовується як маркер хронічного медикаментозно-індукованого ураження печінки. Як лікування EASL-2019 розглядає застосування холестираміну для зниження гепатотоксичності при використанні лефлунаміду й тербінафіну, карнітину для покращання стану печінки при лікуванні вальпроатом, N-ацетилцистеїну — при використанні парацетамолу. При середньотяжкому й тяжкому перебігу МІУП гепатоцелюлярного або змішаного типу призначають препарати на основі лимоніка китайського, при холестатичному типі — адеметіонін або урсодезоксихолеву кислоту.

**Підготувала Тетяна Чистик** ■

УДК 615.371:616006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238669>Любота Р.В.<sup>1</sup>, Яковець Ж.П.<sup>1</sup>, Верещачко Р.І.<sup>1</sup>, Анікусько М.Ф.<sup>2</sup>, Любота І.І.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

## Клінічне значення протипухлинних вакцин (огляд літератури)

**Резюме.** Успіхи імунотерапії злоякісних новоутворень останніх десятиліть сприяли відновленню інтересу до можливого використання вакцин для лікування пухлин. Вирішальне значення у розробці протипухлинних вакцин мають пухлина-асоційовані антигени, які аномально експресуються клітинами пухлини. Завдяки стимуляції імунної пам'яті терапевтичні протипухлинні вакцини можуть сприяти тривалій ремісії абовилікуванню хворих. Терапевтичні протипухлинні вакцини завдяки потенційній безпечності, специфічності та тривалості ефекту можуть стати альтернативою сучасним методам імунотерапії або підвищити їх ефективність. У цій роботі систематизовано дані про антигенну структуру пухлини, характеристики протипухлинних вакцин, наведено результати досліджень з вивчення клінічної ефективності протипухлинних вакцин.

**Ключові слова:** протипухлинні вакцини; імунотерапія злоякісних пухлин; персоналізоване лікування; пухлина-асоційовані антигени; огляд

### Вступ

Винайдення вакцин є одним із найвизначніших досягнень охорони громадського здоров'я за останні 100 років. Вакцини внесли значний вклад у боротьбу з багатьма інфекційними захворюваннями. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до початку пандемії SARS-CoV-2 сучасні програми вакцинації населення запобігали близько 6 млн смертей на рік по всьому світу [1]. Останнім часом з'являється все більше повідомлень про ефективне використання вакцин для лікування неінфекційних захворювань, зокрема, імунотерапії злоякісних пухлин (ЗП). Вперше вакцину проти ЗП, яка складалася з термічно інактивованих бактерій *Erysipelothrix rhusiopathiae*, застосував наприкінці XIX сторіччя американський хірург Вільям Колі. Підґрунтям для цього стали описані на той час в літературі випадки спонтанної регресії злоякісних пухлин у хворих на фоні гострих інфекційних захворювань, в першу чергу еризипелоїду. В подальшому для виготовлення вакцини В. Колі використовував суміш вбитих нагріванням *Streptococcus pyogenes* та *Serratia mersacems*, яка отримала назву «токсини Колі». Загалом В. Колі провів вакцинацію близько 1000 хворим із неоперабельними ЗП, і у близько половини всіх випадків спостерігалася спон-

танна регресія пухлин, а в частини хворих тривалість регресії могла свідчити провилікування від ЗП\*. Однак через відсутність теоретичного підґрунтя та чіткої методології запропоноване В. Колі лікування підлягало активній критиці, а з упродовженням променевої та хіміотерапії його підхід було надовго виключено з клінічної практики. В сучасній онкологічній практиці широко застосовується аналогічний запропонованому В. Колі метод протипухлинної терапії, а саме інстиляція вакцини БЦЖ у хворих на рак сечового міхура [2].

Успіхи імунотерапії злоякісних пухлин (інтерферони, моноклональні антитіла, інгібітори імунних контрольних точок тощо) сприяли відновленню інтересу до можливого використання вакцин для лікування злоякісних пухлин. Ідеальна модель терапевтичної протипухлинної вакцини має базуватися на специфічній (адаптивній) імунній відповіді на пухлина-асоційовані антигени (ПАА), що забезпечить ефективне та безпеч-

\*Слід зауважити, що такі дані наводить донька В. Колі (Helen Coley-Nauts), велика ентузіастка робіт батька (цит. за: McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. Iowa Orthop J. 2006. 26. 154-8; саме на цю публікацію посилається джерело [2]). З наукової точки зору вони недоказові (Прим. ред.).

не лікування злоякісних пухлин та вироблення тривалого протипухлинного імунітету [3]. В дослідженнях, які вивчали антигенний склад клітин ЗП, виявлено аномально високу експресію деяких антигенів, характерних для нормальних клітин, але більшість з них мають необхідні для клінічної ефективності специфічність та імуногенність. Також у пухлинних клітинах виявлено низку антигенів (неоантигенів), що мають високу пухлинну специфічність порівняно з нормальними клітинами та достатню імуногенність для забезпечення клінічної ефективності вакцин. Близько 95 % неоантигенів унікальні для кожного хворого, що значно ускладнює адаптацію протипухлинної вакцини для великої кількості пацієнтів і тим самим унеможлиблює промислове виробництво вакцин. Тому нині для виробництва протипухлинних вакцин найчастіше використовують персоналізований та/або поліклональний підхід. Поліклональний підхід виготовлення протипухлинних вакцин полягає у використанні аутологічних цільноклітинних вакцин або пухлинних лізатів, включаючи неоантигени, і не вимагає ідентифікації окремих антигенів, зокрема і ПАА. Пухлинні клітини під впливом фізичних факторів (швидке заморожування/відтаювання, тепловий шок, опромінення тощо) втрачають здатність проліферувати, або проводять їх лізис з утворенням лізатів пухлин. Під час аналізу 173 опублікованих досліджень, в яких брали участь понад 3000 хворих, які отримували вакцини на основі пухлинних клітин або лізатів пухлини, об'єктивна відповідь на терапію зафіксована у 8,1 % проти 3,6 % хворих, яким проводилася антиген-специфічна терапія [4]. Однак у клінічних випробуваннях більшість вакцин не проде-

монстрували значної терапевтичної ефективності та не сприяли виробленню стійкого адаптивного протипухлинного імунітету. В низці досліджень виявлено, що використання вакцин для запобігання виникненню ЗП є більш ефективним, ніж застосування терапевтичних протипухлинних вакцин. З огляду на бурхливий розвиток імунотерапії ЗП в цілому та застосування протипухлинних вакцин зокрема, в даній роботі наведені узагальнені дані про доцільність, ефективність та безпечність використання вакцин для профілактики та лікування хворих на злоякісні пухлини, а також перспективи розвитку цього напрямку [5].

## Антигени пухлини

Антигенна структура клітин пухлини має вирішальне значення у розробці протипухлинних вакцин. Мішенню більшості протипухлинних вакцин є пухлина-асоційовані антигени, які аномально експресуються клітинами ЗП. Виділяють такі класи ПАА: онкофетальні та антигени, які походять з онкогенних вірусів, пухлинні антигени зародкової тканини (Cancer-testis antigens), тканинспецифічні антигени пухлин, пухлинноспецифічні мутовані антигени, нормальні клітинні білки, що аберантно експресуються пухлинними клітинами. В табл. 1 наведено основні класи ПАА [6].

Є декілька перешкод на шляху розробки вакцин, дія яких спрямована на ПАА.

По-перше, до ПАА, які є автоантигенами, існує природна або набута імунна толерантність, тому В- та Т-лімфоцити, які розпізнають ці антигени, могли бути вилучені з пулу імунних клітин організму. Тому протипухлинна вакцина повинна «порушити» імунну толе-

Таблиця 1. Основні класи пухлина-асоційованих антигенів

Клас ПАА	Приклади*	Локалізація пухлини	Переваги	Недоліки
1	2	3	4	5
Онкофетальні	CEA (CD66)	Шлунково-кишковий тракт, легеня, грудна залоза, яєчники, простата, щитоподібна залоза	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Небажані наслідки (токсичні ефекти) через вплив на клітини поза пухлиною
	iLPR	Грудна залоза, легеня, яєчники, простата, кровотворна система, нирка		
	TAG-72 (CA 72-4)	Простата, яєчники, ободова кишка, грудна залоза, легеня, підшлункова залоза		
	AFP	Печінка, яєчники, яєчко, ободова кишка		
Антигени онкогенних вірусів	HPV	Шийка матки, пухлини голови та шиї	Специфічні для пухлини. Можуть бути мішенями для профілактики та лікування ЗП. Мінімальний ризик виникнення токсичності поза пухлиною	Низька частота виникнення вірус-асоційованих ЗП
	EBV	Пухлини голови та шиї, лімфоїдна тканина		
	HERV	Грудна залоза, ободова кишка, легеня, пухлини голови та шиї, яєчники, ендометрій, яєчко, простата, кровотворна система, нирка, меланоцити, підшлункова залоза		



Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
Пухлинні антигени зародкової тканини (Cancer-testis antigens)	HOM-TES85 (LUZP4)	Печінка, легеня, яєчники, меланоцити, головний мозок, грудна залоза, жовчний міхур	Потенційно специфічні для пухлини. Можуть бути мішенями для профілактики та лікування ЗП	Небажані наслідки (токсичні ефекти) через вплив на здорові тканини. Низька частота виявлення в пухлинах
	NY-ESO-1 (CTAG1B)	Головний мозок, меланоцити, яєчники, легеня, грудна залоза, печінка, стравохід		
	MAGEB1	Печінка, стравохід		
	SAGE1, TAF7L	Пухлини голови та шиї		
	SPANXA1, SPANXB2, SPANXC, SPANXD	Меланоцити		
	NXF2	Легеня, жовчний міхур		
	PASD1	В-лімфоцити		
	BRDT	Легеня		
SYCP1	Головний мозок			
Тканиноспецифічні антигени пухлин	Melan-A/MART-1	Меланоцити	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Небажані наслідки через вплив на клітини поза пухлиною. Низька імуногенність
	gp100/pmel17			
	gp75/TRP-1, TRP-2			
	Тирозиназа			
	MC1R	Простата		
	PSA			
PAP				
Пухлинноспецифічні мутовані антигени	$\beta$ -catenin	Меланоцити, простата	Специфічні для пухлини, тому мають мінімальний ризик токсичності поза пухлиною	Потребують хірургічної резекції пухлини для подальшого секвенування геному і персоналізації лікування
	BRCA1/2	Грудна залоза, яєчники		
	CDK4	Грудна залоза, меланоцити, шкіра, кісткова та м'язова тканина, сечовий міхур, яєчко, легеня		
	p53	Більшість локалізацій		
	TGF- $\beta$ RII	Шлунково-кишковий тракт, легеня, грудна залоза, яєчники, простата		
	MUM1	Кровотворна система		
	Фібронектин	Грудна залоза, жовчний міхур, пухлини голови та шиї, товста кишка, легеня, простата		
	Ras	Шлунково-кишковий тракт, легеня, ендометрій, меланоцити, простата, щитоподібна залоза, кровотворна тканина, пухлини голови та шиї		
Нормальні клітинні білки, що аберантно експресуються пухлинними клітинами	BING-4	Меланоцити	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Високий ризик небажаних наслідків через вплив на клітини поза пухлиною
	Циклін B1	Грудна залоза, шлунково-кишковий тракт, пухлини голови та шиї		
	9D7	Нирка		
	Ep-CAM	Грудна залоза, легеня, простата, шлунково-кишковий тракт, пухлини голови та шиї, нирка, яєчники, щитоподібна залоза		

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
	EphA3	Головний мозок, нирка, простата, яєчко, грудна залоза, ендометрій, шийка матки, меланоцити, товста кишка, легеня, шлунок, стравохід		
	Her2/neu	Грудна залоза, яєчники, ендометрій, нирка, пухлини голови та шиї, шлунково-кишковий тракт, простата, легеня		
	Теломераза	Нирка, сечовий міхур, печінка, щитоподібна залоза, меланоцити, жирова тканина, головний мозок		
	Мезотелін	Підшлункова залоза		
	SAP-1	Товста кишка		
	Сурвівін (BIRC5)	Грудна залоза, легеня, стравохід, шлунково-кишковий тракт, яєчники, меланоцити, кровотворна тканина		

**Примітки:** \* — CEA — раково-ембріональний антиген; iLPR — незрілий ламініновий рецептор; TAG-72 — асоційований з пухлиною глікопротеїн-72; AFP — альфа-фетопроутейн, HPV — вірус папіломи людини; EBV — вірус Епштейна — Барр; HERV — ендогенні ретровіруси людини; PSA — простатоспецифічний антиген; PAP — простатична кислота фосфатаза; EpCAM — молекула адгезії епітеліальних клітин; EphA3 — еритропоетин-продукуючий гепатоцелюлярний рецептор людини A3; Her2/neu — рецептор епідермального фактора росту людини 2-го типу.

рантність до ПАА шляхом стимуляції Т-клітини внаслідок використання сильних ад'ювантів, коstimуляторів та повторної вакцинації. Але попри ці модифікації в клінічних випробуваннях протипухлинні вакцини, спрямовані на ПАА, не продемонстрували достатньої імунної відповіді, необхідної для досягнення вираженого клінічного ефекту. В більшості випадків такі вакцини призводять до активації та проліферації CD8 антиген-специфічних Т-лімфоцитів до рівня < 1 % від загальної кількості циркулюючих CD8-Т-лімфоцитів, що значно нижче порівняно з ефективними протівірусними вакцинами, застосування яких призводить до рівня CD8 антиген-специфічних Т-клітин > 5 % від загальної кількості [7]. Наприклад, вакцина проти віспи (Druvax) стимулює збільшення до 40 % від загальної кількості активованих протівірусних CD8-Т-клітин, а вакцина PROSTVAC-VF, націлена на PSA, при метастатичному раку передміхурової залози індукує близько 0,03 % антиген-специфічних Т-лімфоцитів, що стало причиною зупинки клінічного випробування вакцини PROSTVAC-VF у III фазі [8]. Окрім збільшення кількості антиген-специфічних Т-лімфоцитів у периферичній крові, важливим прогностичним показником ефективності протипухлинних вакцин є кількість Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (ЛІП). Кількість ЛІП може бути більш інформативним показником прогнозування ефективності в клінічних дослідженнях, але обмежує вивчення ефективності протипухлинних вакцин у ад'ювантному режимі.

По-друге, вакцини проти ПАА можуть мати побічний вплив на здорові клітини, які також можуть екс-

пресувати, хоча і меншою мірою, порівняно з клітинами пухлини, ці антигени. Протипухлинні вакцини, що нині існують, мають незначні побічні ефекти, але у багатьох випадках вони були неефективними, що свідчить про їх низьку активність, зокрема і проти антигенів нормальних клітин. Так, наприклад, Т-клітинна вакцина, спрямована на раково-ембріональний антиген (CEA), що також експресується в нормальній кишковій тканині, продемонструвала клінічну ефективність у хворих на метастатичний колоректальний рак, але викликала тяжкий коліт [9]. Цілоком імовірно, що при підвищенні клінічної ефективності протипухлинних вакцин, особливо на основі ПАА, які експресуються нормальними клітинами, можливе збільшення кількості або вираженості їх побічних ефектів. Тому дослідження та подальший вибір ПАА має вирішальне клінічне значення для розробки протипухлинних вакцин.

### Характеристика протипухлинних вакцин

Накопичені на сьогодні дані про канцерогенез свідчать, що імунна система має здатність розпізнавати трансформовані злоякісні клітини та обмежувати ріст пухлини, тому вакцинація розглядається як перспективний метод профілактики та лікування раку. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) схвалило застосування з метою профілактики раку шийки матки вакцин (Gardasil® та Cervarix®) проти вірусу папіломи людини (тип 16 та 18), який є причиною близько 70 % всіх випадків раку шийки матки. Обидві вакцини ма-

ють добру переносимість та високу імуногенність, але відсутність чітких критеріїв вибору груп населення і даних стосовно тривалості набутого після вакцинації імунітету, а також висока вартість вакцин обмежують їх широке застосування, особливо в країнах, що розвиваються, на які наразі припадає близько 80 % випадків захворювання на рак шийки матки [10]. Ще однією вакциною, що застосовується для профілактики ЗП, є вакцина проти вірусу гепатиту В (HBV). Близько 80 % випадків захворювання на первинний рак печінки пов'язано з хронічним вірусним гепатитом В. Вакцина проти HBV характеризується доброю переносимістю, високою імуногенністю й забезпечує пожиттєвий імунітет [11]. Геномна нестабільність і неповне розуміння імунної відповіді обмежують розробку ефективних профілактичних вакцин проти вірусу гепатиту С, вірусу Епштейна — Барр, *Helicobacter pylori* та інших інфекційних агентів, участь яких у канцерогенезі є беззаперечною. Канцерогенез більшості пухлин — процес складний і поліетіологічний, а роль інфекційних агентів у ньому або незначна, або взагалі відсутня (не доведена), що є значною перешкодою на шляху винайдення профілактичних протипухлинних вакцин.

Розробка та впровадження терапевтичних протипухлинних вакцин є перспективним напрямком імунотерапії ЗП і має на меті посилення пухлинспецифічної імунної відповіді. На сучасному етапі всі методи розробки протипухлинних вакцин можна поділити на три основні категорії: клітинні вакцини, пептидні вакцини та вакцини на основі нуклеїнових кислот. Більшість вакцин добре переносяться та мають мало побічних ефектів [3, 12, 13]. Протипухлинні вакцини на основі неочищених пухлинних лізатів, очищених пухлинних антигенів, ослаблених пухлинних клітин мають тривалу історію застосування, але низьку клінічну ефективність. Потенційні обмеження цих підходів до розробки протипухлинних вакцин пов'язані зі складністю в отриманні у великій кількості специфічних для пацієнта клітин пухлини, виробництвом вакцини (особливо при необхідності повторних вакцинацій) та наявністю великої кількості побічних контамінантів [14]. Ефективність вакцин на основі аутологічних пухлинних клітин вивчалася при раку легень, колоректальному раку, меланомі, нирково-клітинному раку та раку простати. В багатьох дослідженнях для підвищення імуногенності вакцини пухлинні клітини підлягали генетичній модифікації. Наприклад, GVAX — протипухлинна вакцина на основі генетично модифікованих пухлинних клітин, що здатні до секреції гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). Застосування вакцини GVAX показало обнадійливі результати в I та II фазі клінічних досліджень при недрібноклітинному раку легень, раку підшлункової та передміхурової залози. Однак монотерапія GVAX в III фазі досліджень не була ефективною, тому наразі продовжуються дослідження ефективності комбінації цієї вакцини з іншими методами протипухлинного лікування у хворих на рак підшлункової залози та гормон-резистентний рак простати [15]. Відсутність клінічної ефективності монотерапії вакциною

gemogenovatumel-T (Vigil) зафіксована при лікуванні хворих на III–IV стадію раку яєчників [16].

Дендритні клітини (ДК) здатні поглинати та презентувати ПАА за допомогою різних механізмів, ініціюючи потужні ефекторні протипухлинні реакції. Ефективність протипухлинних вакцин на основі ДК вивчалася протягом останніх 30 років у понад 300 дослідженнях [17]. Майже всі відомі на сьогодні ПАА потенційно можуть бути завантажені та презентовані ДК, але не всі антигени, презентовані ДК, можуть стимулювати активацію імунної відповіді [18]. В 2010 році FDA схвалило застосування вакцини sipuleucel-T (Provenge) на основі аутологічних ДК для лікування метастатичного гормон-резистентного раку передміхурової залози. Вакцина являє собою неочищену фракцію лейкоцитів периферичної крові пацієнта, які культивують з простатичною кислотою фосфатазою (PAP) в середовищі з GM-CSF. ДК є основним активним компонентом вакцини (близько 11,2 %) і презентують антиген PAP для подальшої стимуляції та індукції антиген-специфічних Т-лімфоцитів. Ефективність терапії вивчалася у дослідженні IMPACT. Серед 512 пацієнтів з метастатичним гормон-резистентним раком простати без вісцеральних метастазів 2 : 1 отримували лікування sipuleucel-T або плацебо. Результати дослідження продемонстрували незначне, але статистично значуще збільшення загальної виживаності на 4,1 місяця хворих, які отримували Provenge, порівняно з плацебо (25,8 проти 21,7 місяця відповідно), тоді як не було значної переваги у медіані виживання без ознак прогресування (3,7 та 3,6 місяця) у групі sipuleucel-T та плацебо відповідно. У 2011–2017 роках проводилися дослідження PROCEED, в яких брали участь 1976 хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати. Середній вік хворих становив 72 роки, а вихідний середній рівень PSA — 15,0 нг/мл; 86,7 % були білими, а 11,6 % — афроамериканцями. При медіані спостереження 46,6 міс. зафіксовано 1255 померлих пацієнтів, 964 особи (76,8 %) померли від прогресування раку передміхурової залози. Середній час від першої інфузії sipuleucel-T до смерті від раку простати становив 42,7 місяця (95% довірчий інтервал (ДІ) 39,4–46,2 місяця). Один або декілька препаратів (абіратерон, ензалутамід, доцетаксел, кабазитаксел або радій-223) отримували 77,1 % пацієнтів після інфузії sipuleucel-T [19]. Найпоширенішими побічними явищами терапії sipuleucel-T були озноб, втома, лихоманка, біль у спині, нудота, висип, біль у суглобах та головний біль переважно легкого та середнього ступеня тяжкості. Частота побічних ефектів 3-го та 4-го ступенів становила 23,6 та 4,0 % відповідно. Результати дослідження PROCEED свідчать про ефективність та безпечність застосування вакцини Provenge у хворих на метастатичний гормон-резистентний рак передміхурової залози, але всі процеси, пов'язані з виробництвом персоналізованої вакцини, потребують дуже великих матеріальних витрат [19–21]. Висока вартість вакцини Provenge є лімітуючим фактором у її широкому клінічному використанні.

Пептидні вакцини здатні індукувати імунну відповідь на специфічні антигенні епітопи клітин ЗП і переважно

не експресуються клітинами нормальних тканин. Вакцини на основі пептидів мають низьку токсичність, а їх виготовлення є відносно простою технологією. Але більшість з них мають низьку імуногенність, що пов'язано з використанням коротких пептидів (< 15 амінокислот), включаючи епітопи мінімальної довжини. Ці вакцини для посилення імуногенності потребують додавання ад'юванта: GM-CSF, білки теплового шоку (HSP), солі алюмінію, емульсії «масло у воді» (MF59) та монофосфорильний ліпід А (MPL-A) з алюмінієвою сіллю, імідазохінолін. З метою підвищення ефективності пептидних вакцин розроблені імунотерапевтичні засоби, що складаються з високоімуногенних синтетичних довгих пептидів (synthetic long peptide (SLP)). Вакцини на основі SLP здатні запобігати центральним механізмам розвитку імуноної толерантності завдяки ефективній доставці антигенів до ДК, активуючи CD4+ та CD8+ Т-клітинні імунні реакції. Протипухлинні SLP вакцини (ISA101, SVN53-67/M57-KLH) продемонстрували обнадійливі результати в доклінічних випробуваннях, тому зараз їх ефективність вивчають у клінічних дослідженнях [3, 13, 22].

Перевагою протипухлинних вакцин на основі *нуклеїнових кислот*, як і пептидних вакцин, є відносно просте та недороге виробництво, а також їх здатність поглинатися різними антигенпрезентуючими клітинами та активувати імунну відповідь до декількох епітопів. Але через низьке поглинання клітинами нуклеїнових кислот ДНК- та РНК-вакцини демонструють низьку клінічну ефективність. Для збільшення поглинання клітинами вакцин на основі нуклеїнових кислот використовують такі методи доставки: вірусні вектори, наночастинки, генні гармати, масив мікроголок, електропорація та ін., які підвищують імуногенність до 100–1000 разів порівняно з «голими» ДНК- та РНК-вакцинами [23]. ДНК-вакцини продемонстрували протипухлинну ефективність в доклінічних дослідженнях. Так, наприклад, застосування вакцини VGX-3100, яка містить антигени E6 та E7 HPV, сприяє регресії пухлини у 48,2 % жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією 2-го та 3-го ступенів (CIN 2/3) порівняно з 30% регресією у хворих із групи плацебо [24]. Ефективність застосування VGX-3100 у хворих на плоскоклітинний рак шийки матки вивчається в клінічному дослідженні NCT03185013. Вакцини на основі РНК на відміну від ДНК-вакцин не вбудовуються в геном, що попереджує канцерогенність, функціонують в цитоплазмі, здатні до самовідтворення, тому зберігаються в клітині довше, і відповідно необхідна менша доза вакцини порівняно з вакцинами на основі ДНК. Нині декілька вакцин на основі РНК продемонстрували ефективність при раку нирки та меланомі у I–II фазі клінічних випробувань [25].

Найпоширенішим способом введення вакцин на основі нуклеїнових кислот у клітини є вірусна трансдукція (використання вірусних векторів). Найчастіше як вектори вакцин використовують віруси з родини покс-вірусів, аденовірусів та альфа-вірусів, які ослаблені або мають дефекти реплікації для нівелювання можливих побічних ефектів вакцинації. Суттєвим недоліком використання вірусних векторів можна вважати противірусний імунітет, який обмежує ефективність

повторних вакцинацій. Стратегія гетерологічної первинної імунізації, що полягає у повторному введенні одного й того ж пухлинного антигена з різними вірусними векторами, слугує для вирішення цієї проблеми. Одним із вдалих прикладів ефективного використання гетерологічної первинної імунізації для протипухлинних вакцин є препарат PROSTVAC-VF/TRICOM. У цій протипухлинній вакцині для праймінгу використовується вірус вісповакцини, який кодує простатоспецифічний антиген, а в подальшому вводяться шість бустер-доз вірусу віспи птиці, що кодує PSA. Застосування протипухлинної вакцини PROSTVAC-VF/TRICOM порівняно з плацебо призвело до збільшення загальної виживаності хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати на 8,5 міс. у II фазі клінічних випробувань. Проте в III фазі випробування застосування вакцини не сприяло збільшенню загальної виживаності хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати, і дослідження було зупинено. Однією із можливих причин неефективності вакцини дослідники вважають нездатність вакцини PROSTVAC-VF/TRICOM подолати імуносупресивні механізми мікрооточення пухлини, а подальші дослідження будуть зосереджені на вивченні ефективності комбінації вакцини з іншими методами протипухлинної терапії [26].

До вакцинотерапії ЗП також можна зарахувати і застосування онколітичних вірусів. Переваги онковірусної імунотерапії порівняно з іншими протипухлинними вакцинами полягають в її специфічності щодо пухлинних клітин. Інфікування пухлинних клітин вірусами майже не залежить від експресії рецепторів, а також від мутаційної та транскрипційної стійкості, яка може виникнути у відповідь на введення вакцини. Онколітичні віруси можуть посилити або відновити вже існуючий протипухлинний імунітет, або викликати нову антигенну відповідь [27]. Вакцини на основі онколітичних вірусів мають високу імуногенність та відносно прості у виробництві. В наш час єдиною схваленою FDA онколітичною протипухлинною вакциною, що містить генетично модифікований вірус простого герпесу I типу, є талімоген лагерпарепвек (T-Vec або Imlygic) [13, 27]. В дослідженні OPTiM вивчалась ефективність застосування T-Vec у 436 хворих з нерезектабельною меланою IIIВ, IIIС та IV стадії, які раніше не отримували протипухлинного лікування. Всіх хворих рандомізували у співвідношенні 2 : 1 в групу T-Vec (295 хворих) та групу GM-CSF (141 пацієнт). Частота об'єктивної відповіді в групі T-Vec становила 26 % (11% повна регресія) проти 6 % (1% повна регресія) в групі GM-CSF. Медіана загальної виживаності дорівнювала 23,3 міс. в групі T-Vec та 18,9 міс. у контрольній групі [28]. Результати дослідження OPTiM стали потужним стимулом для розробки онколітичних імунотерапевтичних засобів.

### Ефективність комбінації вакцин з іншими видами протипухлинної терапії

Монотерапія ЗП протипухлинними вакцинами у більшості випадків виявилася неефективною. Вважається, що низька клінічна ефективність монотерапії



вакцинами пов'язана з адаптивними імуносупресивними властивостями пухлинних клітин та мікрооточення пухлини, а для подолання останніх доцільним є застосування протипухлинних вакцин у комбінації з іншими методами протипухлинної терапії. Комбінація протипухлинних вакцин з променевою чи хіміотерапією показала ефективність у доклінічних дослідженнях. Іонізуюче випромінювання викликає імунний стрес та загибель пухлинних клітин, що викликає активацію Т-лімфоцитів та їх міграцію в пухлину, а вакцина сприяє підтриманню пулу імунних клітин. Ефективність протипухлинної вакцини в умовах низької концентрації ПАА незначна, але завдяки цитотоксичному/цитолітичному впливу цитостатиків кількість ПАА збільшується. Наприклад, циклофосфамід з подальшим введенням протипухлинної вакцини може підвищити кількість та функціональну активність антигенспецифічних Т-лімфоцитів [29]. Дослідження з вивчення ефективності комбінованого застосування вакцини й інших методів лікування наведено в табл. 2.

У дослідженні D. Laheru та співавт. (2008) вивчали ефективність та безпечність застосування вакцини на

основі двох алогенних клітинних ліній раку підшлункової залози, що генетично модифіковані для експресії GM-CSF поєднано з циклофосфамідом у хворих на поширений рак підшлункової залози. В когорті А (30 хворих) отримували тільки вакцину GVAX 1 раз на 21-й день, максимум 6 доз, а в когорті Б (20 хворих) пацієнтам вводили циклофосфамід по 250 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно за 1 день до вакцини, як когорті А. В результаті дослідження виявлено, що проведене лікування має мінімальну токсичність та сприяє стабілізації захворювання протягом 18 тижнів у 16,7 % пацієнтів з когорти А та у 40 % хворих з когорти Б. Середня тривалість життя (від введення 1 дози вакцини до смерті пацієнта) становила 69 днів і 130 днів у когорті А та когорті Б відповідно. Медіана виживаності дорівнювала 2,3 міс. в когорті А проти 4,3 міс. у когорті Б [30].

Ефективність конкурентного використання вакцини GVAX з іпілімумабом вивчали D.T. Le та співавт. (2013) в дослідженні NCT00836407. Хворих із поширеною протоковою аденокарциномою підшлункової залози, які раніше отримували протипухлинну терапію з приводу цього захворювання, рандомізували в дві гру-

**Таблиця 2. Дослідження з вивчення ефективності комбінованого застосування вакцини з іншими методами протипухлинної терапії**

Тип вакцини	Локалізація пухлини*	Дизайн дослідження	Ефективність
1	2	3	4
GVAX — вакцина на основі клітин раку підшлункової залози, які генетично модифіковані для експресії GM-CSF	РПЗ	Когорта А (n = 30): тільки вакцина GVAX. Когорта Б (n = 20): GVAX + циклофосфамід	<b>МЗВ:</b> Когорта А — 2,3 міс. Когорта Б — 4,3 міс.
		Група 1 (n = 15): тільки іпілімумаб. Група 2 (n = 15): іпілімумаб + GVAX	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 3,6 міс. Група 2 — 5,7 міс.
		GVAX + стандартна ад'ювантна хіміопроменева терапія	<b>Середня БРВ</b> — 17,3 міс. <b>МЗВ</b> — 24,8 міс. 1-річна ЗВ — 86 %. 2-річна ЗВ — 61 %
GVAX — вакцина на основі клітин раку простати, які генетично модифіковані для експресії GM-CSF	РП	Група 1: GVAX + доцетаксел. Група 2: доцетаксел + преднізолон	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 12,2 міс. Група 2 — 14,1 міс.
Canvaxin — алогенна цільноклітинна вакцина з опромінених трьох клітинних ліній меланоми	Меланома	Група 1 (n = 250): БЦЖ + плацебо. Група 2 (n = 246): Canvaxin + БЦЖ	<b>Середня БРВ:</b> Група 1 — 7,6 міс. Група 2 — 8,5 міс. <b>5-річна БРВ:</b> Група 1 — 23,8 міс. Група 2 — 30 міс. <b>10-річна БРВ:</b> Група 1 — 21,7 міс. Група 2 — 30 міс. <b>МЗВ:</b> Група 1 — 39,1 міс. Група 2 — 34,9 міс. <b>5-річна ЗВ:</b> Група 1 — 44,9 міс. Група 2 — 39,6 міс. <b>10-річна ЗВ:</b> Група 1 — 33,3 міс. Група 2 — 36,4 міс.

Закінчення табл. 2

1	2	3	4
PROSTVAC-VF/TRICOM — вірус вісповакцини, який кодує PSA, для праймінгу та бустер-дозу вірусу віспи птиці, що кодує PSA	РП	Група 1 (n = 432): тільки PROSTVAC. Група 2 (n = 432): PROSTVAC + GM-CSF. Група 3 (n = 433): плацебо	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 34,4 міс. Група 2 — 33,2 міс. Група 3 — 34,3 міс.
TroVax (MVA-5T4) — атенуйований вірус вісповакцини, модифікований вірусом коров'ячої віспи Ankara (MVA), який доставляє онкофетальний антиген 5T4	НКР	Група 1 (n = 365): стандартна терапія + TroVax. Група 2 (n = 367): стандартна терапія + плацебо	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 20,1 міс. Група 2 — 19,2 міс.

**Примітки:** \* — РПЗ — рак підшлункової залози; ЗВ — загальна виживаність; МЗВ — медіана загальної виживаності; БРВ — виживаність без ознак захворювання; РП — рак простати; БЦЖ — бацила Кальметта — Герена; НКР — нирково-клітинний рак.

пи. В групі 1 15 хворих отримували монотерапію іпілімумабом по 10 мг/кг внутрішньовенно, а в групі 2 15 пацієнтам проводили комбіновану терапію: іпілімумаб по 10 мг/кг + GVAX перед інфузією іпілімумабу. Індукційні дози вводили кожні 3 тижні (всього 4 дози) з подальшим уведенням підтримуючих доз кожні 12 тижнів. Як і в інших дослідженнях, побічні імунні ефекти іпілімумабу 3–4-го ступеня тяжкості спостерігалися у 20 % хворих з обох груп. Медіана виживаності становила 3,6 міс. у пацієнтів групи 1 проти 5,7 міс. у групі 2 ( $p = 0,072$ ). Кількість хворих, які прожили більше 1 року після початку терапії, була вище на 20 % у групі комбінованого лікування (7 % у групі 1 проти 27 % у групі 2) [31].

Е. Lutz та співавт. (2011) в одноцентровому дослідженні фази II вивчали ефективність та безпечність призначення вакцини GVAX для лікування 60 пацієнтів, хворих на резектабельний рак підшлункової залози, в комбінації з ад'ювантною хіміопроменевою терапією на основі 5-фторурацилу за протоколом RTOG 9704. Перше введення вакцини здійснювали через 8–10 тижнів після хірургічного лікування. Після завершення ад'ювантної хіміопроменевої терапії пацієнти отримували ще 2–4 курси лікування вакциною GVAX з інтервалом в 1 міс. П'ята та остання (шоста) ревакцинація виконувалася через 6 міс. після четвертого введення GVAX. Середня виживаність без ознак захворювання становила 17,3 міс., а дворічна загальна виживаність — 61 %. Для контролю ефективності лікування в дослідження було включено ретроспективні дані хворих на рак підшлункової залози, які проходили лікування в цій же клініці (Johns Hopkins Hospital, Балтимор, Меріленд, США) та мали аналогічні клініко-морфологічні характеристики. Медіана виживаності в групі GVAX становила 24,8 міс. проти 20,3 міс. в контрольній групі. Однорічна загальна виживаність хворих, яким проводилася тільки хіміопроменева терапія, була 81,8 %, а у групі хворих, які отримували вакцину GVAX, — 86 % [32].

Дослідження Е. J. Small та співавт. (2009) мало на меті оцінити ефективність конкурентного застосування вакцини на основі клітин раку простати, що генетично модифіковані для експресії GM-CSF з доцетакселом, у хворих на метастатичний гормон-резис-

тентний рак простати. В контрольній групі лікування передбачало призначення комбінації «доцетаксел + преднізолон». У цьому багатоцентровому дослідженні планувалась участь 600 пацієнтів, проте через відсутність ефективності експериментального лікування дослідження припинено завчасно. Серед включених у дослідження 408 хворих на гормон-резистентний рак простати медіана виживаності становила 12,2 міс. в групі «GVAX + доцетаксел» проти 14,1 міс. в контрольній групі [33].

В багатоцентровому рандомізованому дослідженні NCT00052156 оцінювалась ефективність призначення Canvaxin разом з БЦЖ у хворих на метастатичну меланому. Перед рандомізацією всім хворим проведено хірургічне видалення всіх метастатичних вогнищ. У групу 1 рандомізували 250 хворих, які отримували БЦЖ + плацебо, а у групу 2 — 246 пацієнтів з метастатичною меланомою, яким проводили комбіноване лікування Canvaxin + БЦЖ. Через низьку вірогідність ефективності лікування дослідження було припинено завчасно у квітні 2005 року. Медіана загальної виживаності та 5-річна загальна виживаність хворих становила 38,6 міс. та 44,9 % відповідно в групі 1 та 31,4 міс. та 39,6 % відповідно в групі 2. Проте в деяких центрах спостереження за хворими продовжувалось, і станом на березень 2010 року медіана загальної виживаності та 5- і 10-річна виживаність в групі 1 становила 39,1 міс. та 43,3 і 33,3 % відповідно, а у групі 2 — 34,9 міс. та 42,5 і 36,4 % відповідно. В групі БЦЖ + плацебо медіана виживаності без ознак захворювання та 5- і 10-річна безрецидивна виживаність дорівнювали відповідно 7,6 міс. та 23,8 і 21,7 % проти 8,5 міс. та 30 і 30 % у групі Canvaxin + БЦЖ [34]. Тобто призначення Canvaxin та БЦЖ не є ефективним лікуванням хворих на метастатичну меланому, а тривала виживаність може бути пов'язана з хірургічним видаленням метастатичних вогнищ [35].

В дослідженні J.L. Gulley та співавт. (2019) вивчали ефективність комбінації «PROSTVAC-VF/TRICOM + GM-CSF» у хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати порівняно з монотерапією PROSTVAC-VF/TRICOM або плацебо. Хворих шля-

хом рандомізації розподілили на три групи. Група V (n = 432) — хворі отримували монотерапію PROSTVAC, група VG (n = 432) — PROSTVAC + GM-CSF, група P (n = 433) — плацебо. Жодний застосований метод лікування не збільшив загальну виживаність хворих. Медіана загальної виживаності становила 34,4 міс. в групі V, 33,2 міс. в групі VG та 34,3 міс. в групі плацебо [26].

R.J. Amato та співавт. (2010) вивчали доцільність конкурентного застосування вакцини TroVax (MVA-5T4) та стандартної терапії (інтерлейкінотерапія, інтерферонотерапія або сунітиніб) у хворих на метастатичний світлоклітинний рак нирки у багаточетровому рандомізованому дослідженні. TroVax — протипухлинна вакцина, що містить атенуйований вірус висповакцини, модифікований вірусом коров'ячої віспи Ankara (MVA), який доставляє онкофетальний антиген 5T4. Всіх 733 хворих рандомізували (1 : 1) на однорідні групи за клініко-морфологічними факторами та методами стандартної протипухлинної терапії. Медіана загальної виживаності хворих, які отримували TroVax + стандартну терапію, дорівнювала 20,1 міс. проти 19,2 міс. у хворих, які отримували плацебо разом зі стандартною терапією [36].

## Обговорення

Використання вакцин для лікування злоякісних пухлин має багаторічну історію. Досягнення у вивченні імунобіології злоякісних пухлин за останні десятиліття забезпечили прорив у розробці ефективних методів імунотерапії новоутворень. Зокрема, моноклональні антитіла та інгібітори контрольних імунних точок (CTLA-4 і PD-1/PD-L1) збільшили частоту регресії пухлини та виявились ефективними у хворих із пухлинами, резистентними до інших методів протипухлинної терапії. Ці досягнення стали поштовхом до подальшого вивчення імунологічних особливостей пухлинного процесу і підґрунтям для розробки нових та вдосконалення існуючих методів імунотерапії злоякісних пухлин загалом та протипухлинних вакцин зокрема. Терапевтичні протипухлинні вакцини можуть стати альтернативою імунотерапії, яка має безліч побічних ефектів, завдяки потенційній безпечності, специфічності та тривалості ефекту лікування. Теоретично можливо, що завдяки стимуляції імунної пам'яті протипухлинні вакцини можуть викликати тривалу ремісію або навітьвилікування хворих. На жаль, за рідкісним винятком, всі спроби розробки ефективної протипухлинної вакцини були невдалими. До основних проблем, які необхідно подолати для розробки ефективних протипухлинних вакцин, можна віднести такі: ідентифікація повного спектра антигенів пухлини, розробка векторів, які забезпечать максимально можливу Т-клітинну відповідь, адаптація структури вакцини для досягнення оптимальної презентації антигена антигенпрезентуючими клітинами, розробка методів подолання механізмів уникнення пухлини від імунного нагляду. Стратегії комбінації протипухлинних вакцин з іншими методами протипухлинної терапії не підвищили ефективність лікування. Багато протипухлинних вакцин було розроблено, але більшість з них не довели свою ефективність у клінічних дослідженнях.

Сподіваємося, що подальші дослідження допоможуть розробити ефективні, безпечні та універсальні протипухлинні вакцини, виробництво яких не потребуватиме значних матеріальних витрат.

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

## Список літератури

1. Kanno A.I., Barbosa M.M.F., Moraes L., Leite L.C.C. SARS-CoV-2 vaccine development and how Brazil is contributing. *Genet. Mol. Biol.* 2021 Mar 29. 44(1 Suppl 1). e20200320. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0320. PMID: 33818582. PMCID: PMC8020624.
2. Oladejo M., Paterson Y., Wood L.M. Clinical Experience and Recent Advances in the Development of Listeria-Based Tumor Immunotherapies. *Front. Immunol.* 2021 Apr 14. 12. 642316. doi: 10.3389/fimmu.2021.642316. PMID: 33936058. PMCID: PMC8081050.
3. Morse M.A., Gwin W.R., 3<sup>rd</sup>, Mitchell D.A. Vaccine Therapies for Cancer: Then and Now. *Targeted oncology.* 2021 Jan 29. 16. 2. 121-152. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00788-w>.
4. Bastin D.J., Khan S.T., Montroy J., Kennedy M.A., Forbes N., Martel A.B., Baker L., Gresham L., Boucher D.M., Wong B., Shorr R., Diallo J.S., Fergusson D.A., Lulu M.M., Auer R.C., Kekre N. Safety and efficacy of autologous whole cell vaccines in hematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Hematol. Oncol.* 2021 May 8. doi: 10.1002/hon.2875. Epub ahead of print. PMID: 33963789.
5. McNeel D.G. Therapeutic Cancer Vaccines: How Much Closer Are We? *Biodrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy.* 2018 Feb 32. 1. 1-7. doi: 10.1007/s40259-017-0257-y.
6. Zarour H.M., DeLeo A., Finn O.J. et al. Categories of Tumor Antigens. In: Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R. et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine. 6<sup>th</sup> edition.* Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12961/>.
7. Hollingsworth R.E., Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPI Vaccines.* 2019 Feb 8. 4. 7. doi: 10.1038/s41541-019-0103-y. PMID: 30774998. PMCID: PMC6368616.
8. Gulley J.L., Arlen P.M., Madan R.A., Tsang K.Y., Pazdur M.P., Skarupa L., Jones J.L., Poole D.J., Higgins J.P., Hodge J.W., Cereda V., Vergati M., Steinberg S.M., Halabi S., Jones E., Chen C., Parnes H., Wright J.J., Dahut W.L., Schlom J. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 May. 59(5). 663-74. doi: 10.1007/s00262-009-0782-8. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19890632. PMCID: PMC2832083.
9. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C. et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy.* 2011 Mar. 19(3). 620-626. doi: 10.1038/mt.2010.272.
10. Garbuglia A.R., Lapa D., Sias C., Capobianchi M.R., Del Porto P. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Front. Immunol.* 2020 Feb 18. 11. 188. doi: 10.3389/fimmu.2020.00188. PMID: 32133000. PMCID: PMC7040023.



11. Nguyen M.H., Wong G., Gane E., Kao J.H., Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020 Feb 26. 33(2). e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19. PMID: 32102898. PMCID: PMC7048015.
12. Kumai T., Fan A., Harabuchi Y., Celis E. Cancer immunotherapy: moving forward with peptide T cell vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 2017 Aug. 47. 57-63. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.003. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734176. PMCID: PMC5626598.
13. Gatti-Mays M.E., Redman J.M., Collins J.M., Bilusic M. Cancer vaccines: Enhanced immunogenic modulation through therapeutic combinations. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017 Nov 2. 13(11). 2561-2574. doi: 10.1080/21645515.2017.1364322. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28857666. PMCID: PMC5703410.
14. Yaddanapudi K., Mitchell R.A., Eaton J.W. Cancer vaccines: Looking to the future. *Oncoimmunology.* 2013 Mar 1. 2(3). e23403. doi: 10.4161/onci.23403. PMID: 23802081. PMCID: PMC3661166.
15. Jou J., Harrington K.J., Zocca M.B., Ehrnrooth E., Cohen E.E.W. The Changing Landscape of Therapeutic Cancer Vaccines—Novel Platforms and Neoantigen Identification. *Clin. Cancer Res.* 2021 Feb 1. 27(3). 689-703. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0245. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122346.
16. Rocconi R.P., Grosen E.A., Ghamande S.A., Chan J.K., Barve M.A., Oh J., Tewari D., Morris P.C., Stevens E.E., Bottsford-Miller J.N., Tang M., Aaron P., Stanbery L., Horvath S., Wallraven G., Bognar E., Manning L., Nemunaitis J., Shanahan D., Slomovitz B.M., Herzog T.J., Monk B.J., Coleman R.L. Gemogenovatumel-T (Vigil) immunotherapy as maintenance in frontline stage III/IV ovarian cancer (VITAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec. 21(12). 1661-1672. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30533-7. PMID: 33271095.
17. Constantino J., Gomes C., Falcão A., Cruz M.T., Neves B.M. Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. *Transl. Res.* 2016 Feb. 168. 74-95. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.008. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26297944.
18. Li D., Romain G., Flamar A.L., Duluc D., Dullaers M., Li X.H., Zurawski S., Bosquet N., Palucka A.K., Le Grand R., O'Garra A., Zurawski G., Banchereau J., Oh S. Targeting self- and foreign antigens to dendritic cells via DC-ASGPR generates IL-10-producing suppressive CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Exp. Med.* 2012 Jan 16. 209(1). 109-21. doi: 10.1084/jem.20110399. Epub 2012 Jan 2. PMID: 22213806. PMCID: PMC3260876.
19. Higano C.S., Armstrong A.J., Sartor A.O., Vogelzang N.J., Kantoff P.W., McLeod D.G., Pieczonka C.M., Penson D.F., Shore N.D., Vacirca J., Concepcion R.S., Tutrone R.F., Nordquist L.T., Quinn D.I., Kassabian V., Scholz M.C., Harmon M., Tyler R.C., Chang N.N., Tang H., Cooperberg M.R. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2019 Dec 1. 125(23). 4172-4180. doi: 10.1002/cncr.32445. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31483485. PMCID: PMC6856402.
20. Antonarakis E.S., Small E.J., Petrylak D.P., Quinn D.I., Kibel A.S., Chang N.N., Dearstyne E., Harmon M., Campogan D., Haynes H., Vu T., Sheikh N.A., Drake C.G. Antigen-Specific CD8 Lytic Phenotype Induced by Sipuleucel-T in Hormone-Sensitive or Castration-Resistant Prostate Cancer and Association with Overall Survival. *Clin. Cancer Res.* 2018 Oct 1. 24(19). 4662-4671. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0638. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29858218. PMCID: PMC6481607.
21. Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int. J. Urol.* 2018 Mar. 25(3). 220-231. doi: 10.1111/iju.13512. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266472. PMCID: PMC6053280.
22. Neek M., Kim T.I., Wang S.W. Protein-based nanoparticles in cancer vaccine development. *Nanomedicine.* 2019 Jan. 15(1). 164-174. doi: 10.1016/j.nano.2018.09.004. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30291897. PMCID: PMC6289732.
23. Jorritsma S.H.T., Gowans E.J., Grubor-Bauk B., Wijesundara D.K. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine.* 2016 Nov 4. 34(46). 5488-5494. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.062. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742218.
24. Trimble C.L., Morrow M.P., Krainnyak K.A., Shen X., Dallas M., Yan J., Edwards L., Parker R.L., Denny L., Giffear M., Brown A.S., Marozzi-Pierce K., Shah D., Slager A.M., Sylvester A.J., Khan A., Broderick K.E., Juba R.J., Herring T.A., Boyer J., Lee J., Sardesai N.Y., Weiner D.B., Bagarazzi M.L. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015 Nov 21. 386(10008). 2078-2088. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26386540. PMCID: PMC4888059.
25. Kranz L.M., Diken M., Haas H., Kreiter S., Loquai C., Reuter K.C., Meng M., Fritz D., Vascotto F., Hefesha H., Grunwitz C., Vormehr M., Hüsemann Y., Selmi A., Kuhn A.N., Buck J., Derhovanessian E., Rae R., Attig S., Diekmann J., Jabulowsky R.A., Heesch S., Hassel J., Langguth P., Grabbe S., Huber C., Türeci Ö., Sahin U. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature.* 2016 Jun 16. 534(7607). 396-401. doi: 10.1038/nature18300. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27281205.
26. Gulley J.L., Borre M., Vogelzang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019 May 1. 37(13). 1051-1061. doi: 10.1200/JCO.18.02031. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30817251. PMCID: PMC6494360.
27. Raja J., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Schalper K.A., Kim H.S. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J. Immunother Cancer.* 2018 Dec 4. 6(1). 140. doi: 10.1186/s40425-018-0458-z. PMID: 30514385. PMCID: PMC6280382.
28. Milhem M.M., Harrington K.J., Collichio F.A., Amatruda T., Chesney J.A., Agarwala S.S., Puzanov I. Progression-free survival (PFS) in unresectable melanoma patients (pts) treated with talimogene laherparepvec (T-VEC) versus granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in OPTiM, *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 39(15). 9524. [https://doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9524](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9524).
29. Peng M., Mo Y., Wang Y., Wu P., Zhang Y., Xiong F., Guo C., Wu X., Li Y., Li X., Li G., Xiong W., Zeng Z. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol. Cancer.* 2019 Aug 23. 18(1). 128. doi: 10.1186/s12943-019-1055-6. PMID: 31443694. PMCID: PMC6708248.
30. Laheru D., Lutz E., Burke J., Biedrzycki B., Solt S., Onners B., Tartakovsky I., Nemunaitis J., Le D., Sugar E., Hege K., Jaffee E. Allogeneic granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor immunotherapy alone or in sequence with cyclophosphamide for metastatic pancreatic cancer: a pilot study of safety, feasibility, and immune activation. *Clin. Cancer Res.* 2008 Mar 1.



14(5). 1455-63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0371. PMID: 18316569. PMCID: PMC2879140.

31. Le D.T., Lutz E., Uram J.N., Sugar E.A., Onners B., Solt S., Zheng L., Diaz L.A. Jr., Donehower R.C., Jaffee E.M., Laheru D.A. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J. Immunother.* 2013 Sep. 36(7). 382-9. doi: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2. PMID: 23924790. PMCID: PMC3779664.

32. Lutz E., Yeo C.J., Lillemo K.D., Biedrzycki B., Kobrin B., Herman J., Sugar E., Piantadosi S., Cameron J.L., Solt S., Onners B., Tartakovsky I., Choi M., Sharma R., Illei P.B., Hruban R.H., Abrams R.A., Le D., Jaffee E., Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann. Surg.* 2011 Feb. 253(2). 328-35. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c. PMID: 21217520. PMCID: PMC3085934.

33. Antonarakis E.S., Eisenberger M.A. Phase III trials with docetaxel-based combinations for metastatic castration-resistant prostate cancer: time to learn from past experiences. *J. Clin. Oncol.* 2013 May 10. 31(14). 1709-12. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8825. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23569320. PMCID: PMC4812821.

34. Faries M.B., Mozzillo N., Kashani-Sabet M., Thompson J.F., Kelley M.C., DeConti R.C., Lee J.E., Huth J.F., Wagner J., Dalgleish A., Pertschuk D., Nardo C., Stern S., Elashoff R., Gammon G., Morton D.L. MMAIT-IV Clinical Trial Group. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2017 Dec. 24(13). 3991-4000. doi: 10.1245/s10434-017-6072-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29019177.

35. Liubota R., Cheshuk V., Vereshchako R., Zotov O., Zai-chuk V., Anikusko N., Liubota I. The impact of locoregional treatment on survival of patients with primary metastatic breast cancer. *Exp. Oncol.* 2017 Mar. 39(1). 75-77. PMID: 28361859.

36. Amato R.J., Hawkins R.E., Kaufman H.L., Thompson J.A., Tomczak P., Szczylik C., McDonald M., Easty S., Shingler W.H., de Belin J., Goonewardena M., Naylor S., Harrop R. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin. Cancer Res.* 2010 Nov 15. 16(22). 5539-47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2082. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20881001.

Отримано/Received 09.07.2021

Рецензовано/Revised 20.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2021 ■

R.V. Liubota<sup>1</sup>, Zh.P. Yakovets<sup>1</sup>, R.I. Vereshchako<sup>1</sup>, M.F. Anikusko<sup>2</sup>, I.I. Liubota<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Cancer Center, Kyiv, Ukraine

### Clinical significance of anticancer vaccines (literature review)

**Abstract.** During the past few decades, the advances in cancer immunotherapy have revived interest in the potential use of vaccines for the malignant tumor treatment. Tumor-associated antigens, which are abnormally expressed by tumor cells, are of decisive importance in the development of anticancer vaccines. Through the stimulation of immunological memory, therapeutic anticancer vaccines can result in long-term remission or healing patients. Therapeutic anticancer

vaccines due to the potential safety, specificity and duration of effect can become an alternative to or increase the effectiveness of existing immunotherapies. This article presents data on the tumor antigen structure, characteristics of anticancer vaccines and the results of studies on the clinical efficacy of anticancer vaccines.

**Keywords:** anticancer vaccines; cancer immunotherapy; personalized therapy; tumor-associated antigens; review

*Від мрії до надії*

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики  
та лікування нейроімунологічних захворювань*

## ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

+38 067 689 88 33  
+38 066 689 88 33  
+38 063 689 88 33

 [www.vivereclinic.com](http://www.vivereclinic.com)

 м. Київ,  
вул. Ломоносова, 71-Б





МАВРОДІЙ В.М.

# ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

[www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

**БУКВАМЕД**  
медичинская литература

УДК 616.361

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238670>

Ніколаєва О.Ю., Любота Р.В., Зотов О.С., Верещачко Р.І.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Імуноterapia раку: сучасні можливості та перспективи

**Резюме.** Імуноterapia раку — порівняно новий і перспективний метод лікування новоутворень. Одним із центральних напрямків із залучення імунної системи до боротьби з раком стало розуміння антиген-спрямованої цитотоксичності Т-лімфоцитів. Фундаментальні дослідження в цій сфері призвели до винайдення блокаторів контрольних імунних точок, адаптивної Т-клітинної терапії та протиракових вакцин. Потенціювати дію Т-лімфоцитів можуть цитокіни завдяки їх здатності напряму стимулювати ефекторні та стромальні клітини в пухлинних вогнищах та посилювати розпізнавання пухлинних клітин цитотоксичними ефекторними клітинами. Вони були першими в імунотерапії раку і залишаються актуальними досі. На сьогодні імуноterapia є ефективним методом лікування більшості злоякісних новоутворень, серед яких меланома, недрібноклітинний рак легень, рак печінки, шлунка, сечового міхура, шийки матки, деякі типи раку молочної залози, лімфоми тощо. Однак імуноterapia деяких злоякісних пухлин малоєфективна, тому активно відбувається розробка нових та удосконалення існуючих засобів імунотерапії, і є сподівання, що показання до її застосування будуть розширюватися. З цією метою у даному огляді розглянуті принципи роботи різних класів імунотерапевтичних протипухлинних засобів, а саме цитокінів, блокаторів контрольних імунних точок, адаптивної Т-клітинної терапії. У роботі висвітлено їх показання, ефективність і токсичність від застосування кожного класу препаратів, а також перспективи у розробці імунотерапевтичних протипухлинних засобів.

**Ключові слова:** імуноterapia раку; цитокіни; блокатори контрольних імунних точок; адаптивна Т-клітинна терапия; огляд

### Вступ

На сьогодні лікування онкологічних захворювань є важливою соціально-економічною проблемою, яка кидає виклик системі охорони здоров'я всіх без виключення країн світу. За даними GLOBOCAN, у 2020 році в усьому світі виявлено близько 19,3 мільйона нових випадків та майже 10 мільйонів (9,9 млн) смертей від злоякісних пухлин [1]. Тому пошук нових та удосконалення вже існуючих методів лікування є актуальною проблемою сучасної онкології. Такими методами є різні класи імунотерапевтичних протипухлинних засобів, які впливають на формування імунної відповіді організму до клітин злоякісної пухлини. Основними класами імунотерапевтичних протипухлинних засобів є цитокіни (інтерлейкін-2, інтерферон), моноклональні антитіла, адаптивна Т-клітинна терапия та терапевтичні протиракові вакцини. Імуноterapia пухлин має багатовікову історію. Безліч повідомлень про спонтан-

ний регрес злоякісних пухлин після перенесеного інфекційного захворювання та/або лихоманки з'явилися ще в Давньому Єгипті. Наступний етап розвитку протипухлинної терапії пов'язують з роботами Вільгельма Буша та Фрідріха Фелейзена, які в кінці XIX століття, незалежно один від одного, описали регресію пухлини у хворих після перенесеної бешихи. У 1868 році В. Буш навмисно заразив бешихою онкологічного хворого та зафіксував регресію пухлини. У 1882 році Ф. Фелейзен повторив експеримент В. Буша і в подальшому виділив збудника бешихи. Проте засновником імунотерапії злоякісних пухлин заслужено вважається Вільям Колі, який у 1893 році оприлюднив результати успішного лікування злоякісних пухлин повторним введенням вакцини на основі інактивованих збудників бешихи. Він створив так званий токсин Колі з вбитих *Serratia marcescens* та *Streptococcus pyogenes*, які значно провокували імунну відповідь проти пухлин. Наступний

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

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

Для кореспонденції: Ніколаєва О.Ю., кафедра онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна, e-mail: olha.nikolaieva.med@gmail.com; тел.: +38(044) 450-82-32.

For correspondence: Olha Nikolaeva, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: olha.nikolaieva.med@gmail.com; phone +38(044) 450-82-32.



великий крок в імунотерапії стався в 1957 році, коли була проведена алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, що і досі успішно використовується для лікування гемобластозів. Подальшим кроком у розвитку стало лікування меланоми активними імунними клітинами і цитокінами у кінці 1980-х років. Тоді ж терапію цитокінами дозволили для інших злоякісних новоутворень. Після відкриття В- і Т-лімфоцитів стався новий прорив у розвитку імунотерапії, який призвів до винайдення моноклональних антитіл. На сьогодні імунотерапія є ефективним методом лікування більшості злоякісних новоутворень, серед яких меланома, недрібноклітинний рак легень, рак печінки, шлунка, сечового міхура, шийки матки, деякі типи раку молочної залози, лімфоми тощо. Однак імунотерапія деяких злоякісних пухлин малоефективна, тому активно відбувається розробка нових та удосконалення існуючих засобів імунотерапії, і є сподівання, що показання до її застосування будуть розширюватися. З цією метою у даній роботі розглянуті принципи роботи різних класів імунотерапевтичних протипухлинних засобів, їх показання та можливі наслідки від застосування [2].

## Використання цитокінів як протипухлинної імунотерапії

Цитокіни, такі як інтерферони, інтерлейкіни, лімфокіни, монокіни, хемокіни та фактори росту, є імунними модуляторами, що природно продукуються багатьма типами клітин. Вони являють собою білкові сигнальні молекули, що мають різноманітні фізіологічні функції, найбільш важливою серед яких є регуляція запалення та імунної відповіді [2]. Цитокіни здатні напряму стимулювати ефекторні та стромальні клітини в пухлинних вогнищах та посилювати розпізнавання пухлинних клітин цитотоксичними ефекторними клітинами. Саме тому системне застосування цитокінів (головним чином інтерферонів та інтерлейкінів) було одним із перших методів імунотерапії злоякісних пухлин. Ефективність цитокінів доведена в численних доклінічних дослідженнях з використанням багатьох моделей пухлин на тваринах. Зараз існує велика кількість досліджень із вивчення ефективності цитокінів, а саме гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF), інтерлейкіну-7, -12, -15, -18, -21 (IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 і IL-21) у хворих із занедбаними формами злоякісних пухлин [3].

Лікування, засноване на цитокінах, стало можливим завдяки розробці технології рекомбінантної ДНК з використанням генно-інженерних штамів *Escherichia coli*. Це дозволило налагодити широкомасштабне виробництво очищених рекомбінантних людських цитокінів, придатних для системного введення пацієнтам. Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) схвалено використання лікарських засобів на основі рекомбінантного інтерферону  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-2 (IL-2) для лікування злоякісних пухлин, а також препарату іміквімод, який стимулює продукцію IL-12, IFN- $\gamma$  та фактора некрозу

пухлини (TNF) і використовується для локального лікування базальноклітинного раку шкіри [4].

*Інтерферони* — це цитокіни, які продукуються майже всіма клітинами організму та беруть участь у забезпеченні клітинного імунітету проти вірусних інфекцій. Клінічне застосування рекомбінантного IFN- $\alpha$  для лікування злоякісних пухлин було схвалено FDA у 1986 році. IFN- $\alpha$  є членом родини IFN I типу, яке також включає IFN- $\beta$ , IFN- $\sigma$ , IFN- $\kappa$  та IFN- $\omega$ . Механізм протипухлинної дії IFN пов'язаний з його здатністю індукувати експресію молекул головного комплексу гістосумісності (MHC) I класу клітинами пухлин, стимулюванням дозрівання та/або активацією дендритних клітин (DC), природних кілерів (NK), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTL) та макрофагів. Крім цього, IFN I типу здатні опосередковано стимулювати апоптоз пухлинних клітин та пригнічувати неоангіогенез пухлини [1, 4].

Природно інтерферони виділяються під час активації DAMP. Термін «молекулярні структури, пов'язані з небезпекою» (DAMP), описує як патогенні, так і непатогенні подразники, які активують патерн-розпізнавальні рецептори (PRR), щоб керувати вродженими імунними шляхами, що індукують інтерферони I та III типу та прозапальні цитокіни. Сімейство PRR включає Toll-подібні рецептори (TLR), які сприймають поверхневі патогенні та секреторні молекули, такі як бактеріальні ліпополісахариди (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 та TLR6) та нуклеїнові кислоти (TLR3, TLR7, TLR8 та TLR9). Також існують інші PRR, що сприймають вірусні нуклеїнові кислоти та інші ДНК. Неінфекційні подразники включають модифіковані компоненти позаклітинного матриксу, нуклеїнові кислоти або метаболіти, що виділяються з мертвих або відмираючих клітин ссавців, а також синтетичні сполуки, що імітують ці патогенні подразники. PRR виявлені в більшості клітин організму, де їх активація призводить до запуску механізмів, у результаті яких специфічні ферменти, такі як TANK-зв'язуюча кіназа 1 (TBK1), та IKK $\epsilon$  та IKK $\zeta$  активують фактор відповіді на IFN та ядерний фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) родини факторів транскрипції відповідно. Ці активовані фактори транскрипції сприяють експресії прозапальних цитокінів, таких як IL-6, TNF та IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  та IFN- $\lambda$  [5].

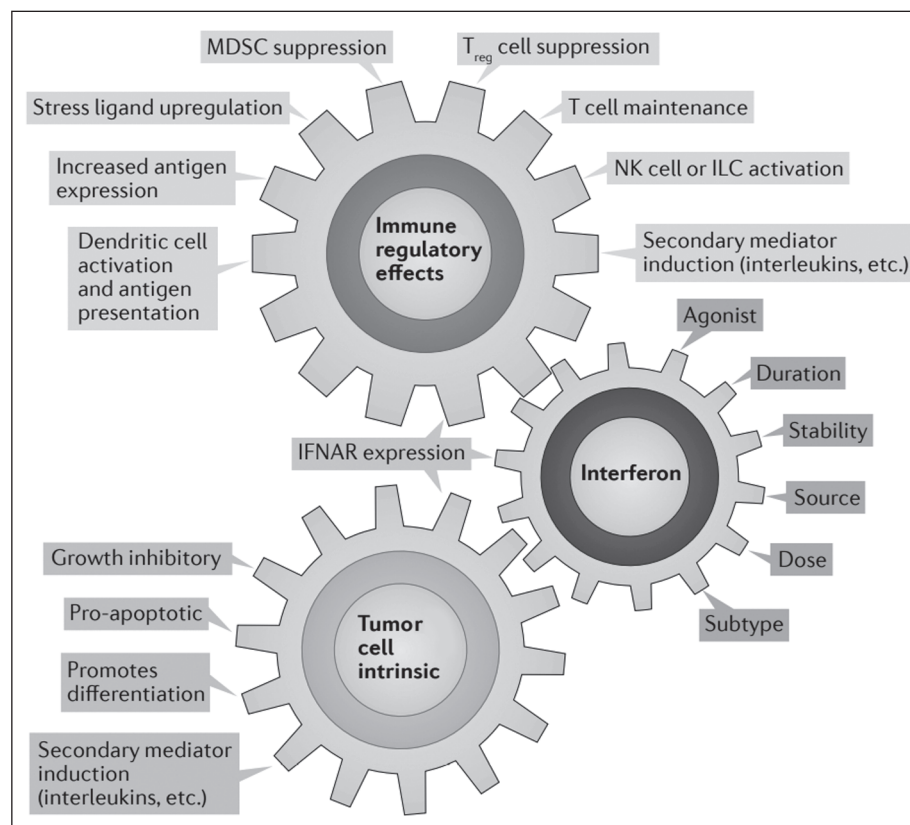
Інтерферони I типу активують протипухлинний імунітет за рахунок стимуляції вроджених та адаптивних популяцій цитотоксичних лімфоцитів (Т-клітини, NK, DC, вроджені лімфоїдні клітини) та пригнічення активності популяцій клітин, які пригнічують протипухлинний імунітет (наприклад, супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC) та Т-супресори). IFN I типу також справляють внутрішній вплив на пухлинні клітини шляхом інгібування проліферації та модуляції апоптозу, диференціації, міграції та експресії антигену на клітинній поверхні. IFN- $\alpha$  здатний викликати прямий каспазозалежний апоптоз пухлинних клітин. IFN I типу можуть вироблятися як пухлинними, так і імунними клітинами, що призводить до активації імунних клітин, дія яких залежатиме від внутрішніх ефектів пухлинних клітин або доповнюватиме їх, включаючи презентацію антигену, продук-

цію цитокінів та шляхи передачі сигналів про апоптоз. Таким чином, вплив IFN I типу на взаємні перехресні перешкоди між імунними та пухлинними клітинами є ключовим для їх протипухлинного потенціалу. Хоча конкретні механізми протипухлинного впливу IFN точно не вивчені [2, 5], існує багато прикладів та відомих механізмів стійкості пухлинних клітин до впливу IFN. Вони нагадують механізми, що використовуються вірусами, і впливають на різні рівні передачі сигналів IFN, включаючи видалення генів IFN типу I, зниження регуляції рецепторів та втрату сигнальних молекул, таких як STAT1 та IRF1 [5].

На основі більш глибокого аналізу продукції та дії IFN, а також впливу імуномодуляції на канцерогенез оновлено погляди щодо використання IFN для лікування злоякісних пухлин у певних умовах. Оскільки і імунні клітини, і самі клітини пухлини є потенційним джерелом IFN, взаємодії між пухлинною клітиною, IFN та імунними клітинами є ключем до підвищення протипухлинної ефективності терапії з використанням IFN (рис. 1). Внутрішньопухлинна дія IFN на проліферацію, диференціацію, міграцію та антигенну презентацію доповнює дію активованих IFN імунних клітин на пухлину. Більша оцінка молекулярних сигнальних шляхів та наборів генів, активованих IFN, покращує здатність використовувати генні сигнатури відповідей на IFN для стратифікації пацієнтів. Для того, щоб розробити прогностичні маркери відповіді, провести цілеспрямовані клінічні випробування та розробити ефективні методи комбінованої терапії, необхідно зро-

зуміти справжні цілі та механізми дії терапії на основі IFN на конкретні підтипи раку. Майбутні дослідження повинні включати великі та цілеспрямовані імунологічні аналізи та збереження зразків, що дозволить розробити прогностичні стратегії IFN (які можуть показати деякі відмінності в ефективності між типами IFN), що полегшить підбір індивідуальних комбінацій. Якщо IFN проявляють протипухлинну дію через активацію протипухлинної імунної відповіді, можливо, вони не можуть бути ефективними при поширених формах захворювання у зв'язку з наявністю великої пухлинної маси та обумовленою мікросередовищем пухлини імунодепресією. Таким чином, терапія IFN може бути більш ефективною на ранніх стадіях лікування для знищення пухлинних клітин, які поширилися за межі первинної пухлини і перебувають у кровоносних і/або лімфатичних судинах, що нагадує гемобластози, у випадку яких IFN показали себе більш ефективними. У цьому контексті ефективність все ще визначатиметься шляхом доставки відповідного IFN або індуктора IFN до клітини-мішені та мінімізації системної токсичності у наперед визначених пацієнтів, чутливих до даної терапії [5]. При терапії IFN майже у всіх пацієнтів спостерігаються деякі побічні ефекти, причому найбільш поширеними є втома, міалгія, нудота або блювання та діарея. Також частими є нервово-психічні побічні ефекти, такі як депресія та шкірні прояви, серед яких еритема, свербіж, рідше ліподистрофія, набряк та флебіт. Лабораторні побічні ефекти IFN включають гематологічні порушення, такі як лейкопенія, анемія та тромбоцитопенія, а також підвищення показників печінкових проб. Може виникати пізня автоімунна токсичність, що проявляється гіпотиреозом, васкулітом або гепатитом [6, 7].

*Інтерлейкіни* переважно секретуються CD4+ Т-лімфоцитами, які беруть участь у розвитку, активації та пригніченні CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів, макрофагів та NK. З усіх інтерлейкінів найбільш детально вивчений ІЛ-2. В 1970-х роках ІЛ-2 був вперше охарактеризований як фактор росту Т-лімфоцитів та в подальшому був розроблений рекомбінантний ІЛ-2. Подібно до природного ІЛ-2, рекомбінантний ІЛ-2 активує імунну систему, сприяючи проліферації та диференціації NK, Т- та В-лімфоцитів. Крім того, рекомбінантний ІЛ-2 підсилює цитолітичну активність лімфоцитів і сприяє взаємодії між злоякісними клітинами та імунною системою. У 1992 р. рекомбінантний ІЛ-2 (альдеслейкін)



**Рисунок 1. Взаємодія між пухлинною клітиною, IFN та імунними клітинами. ©2016 Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Nature Reviews Cancer**

отримав схвалення на лікування нирковоклітинного раку, а в 1998 р. було додано показання до метастатичної меланоми. Високі дози альдеслейкіну можуть використовуватися як окремий засіб, як частина багатокомпонентного режиму хіміоімунотерапії або як частина різноманітних підходів на основі клітинної імунотерапії раку. Рекомбінантний ІЛ-2 є найбільш широко використовуваним інтерлейкіном для імунотерапії злоякісних пухлин. ІЛ-2 є критичним кофактором, який активує цитотоксичні пухлиноінфільтруючі лімфоцити (ТІЛ); посилює протипухлинну активність НК; індукує активовані лімфокином клітини-кілери, які опосередковують протипухлинні ефекти; і сприяє зростанню та поширенню Т-регуляторних клітин. Ключовою характеристикою ІЛ-2 є залежність від дози, особливо ця залежність виражена в процесах активації різних підгруп імунних клітин. У високих дозах ІЛ-2 стимулює імунну відповідь Т-хелперів першого типу та сприяє протипухлинній активності цитотоксичних Т-лімфоцитів. Високі дози ІЛ-2 викликають об'єктивну клінічну відповідь у 15–20 % та стійку повну регресію у 5–7 % хворих із занедбаними формами меланоми. Частота клінічної відповіді при внутрішньовенному болюсному введенні високих доз ІЛ-2 у хворих на метастатичний нирковоклітинний рак становить близько 25 %, стійка повна регресія, аналогічно хворим на меланому, зафіксована у 7 % випадків. Тривалість клінічної відповіді становила від 24 до 54 місяців. У малих дозах ІЛ-2 сприяє як посиленню, так і пригніченню імунної відповіді (стимулюючи Т-регуляторні клітини) [3]. Однак імунотерапія високими дозами ІЛ-2 може спричинити гіпотензію, респіраторний дистрес, інтерстиціальний набряк легень та тромбоцитопенію. Також високі дози ІЛ-2 можуть запускати фібриноліз і ДВЗ-синдром або, навпаки, бути причиною тромбозу (ТЕЛА, тромбоз вен печінки, мозку, серця), не пов'язаного з ДВЗ-синдромом [8, 9].

У клінічних випробуваннях вивчаються кілька інших рекомбінантних інтерлейкінів, включаючи рекомбінантні ІЛ-7, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-18, ІЛ-21, ІЛ-24 та інші. Різні складні білки, що містять інтерлейкіни, імунцитокіни або фрагменти постійних складних білків, орієнтовані на конкретні рецептори інтерлейкінів або хемокинів, також використовуються в імунотерапії раку [2].

## Загальні принципи взаємодії імунних клітин

Центральну роль у діяльності імунної системи відіграють лімфоцити. Існує два основних підтипи цих клітин — В- і Т-лімфоцити. В-лімфоцити розпізнають циркулюючі антигени в їх первинній формі й у відповідь на них виділяють захисні антитіла. Т-лімфоцити розпізнають пептидні антигени, які представлені на поверхні клітин унаслідок внутрішньоклітинної деградації.

Усі ядерні клітини організму містять на своїй поверхні МНС І типу. Частинки внутрішньоклітинних білків при розпаді виводяться і представляються на МНС І типу. Т-лімфоцити за допомогою Т-клітинних рецепторів (TCR) розпізнають антигени, приєднані до білків МНС. TCR — це клон-специфічний поверх-

невий білковий комплекс, що розпізнає антигени на МНС. Якщо клітина містить вірус, що порушує її роботу, або вона малігнізувалась, антигенний склад, представлений на МНС І типу, не відповідає нормальному, на що реагують CD8+ Т-лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити, CTL) і запускають пряму цитотоксичну реакцію, що призводить до загибелі цієї клітини. У свою чергу, антигенпрезентуючі клітини (макрофаги, дендритні клітини, моноцити, В-лімфоцити) експресують на своїй поверхні білки МНС ІІ типу, які виконують функцію представлення Т-лімфоцитам позаклітинних патогенів. Антигенпрезентуючі клітини фагоцитують патоген, внутрішньоклітинно проходить його лізис на менші пептиди, які представляються на МНС ІІ типу та взаємодіють з CD4+ Т-лімфоцитами (Т-хелпери). Існує підклас Т-клітин CD4+ CD25+ — Т-регуляторні клітини, що здатні пригнічувати імунну відповідь [10].

TCR на Т-клітинах проходить специфічне «навчання» в тимусі — позитивну і негативну селекцію. Ці процеси дозволяють допустити в загальний кровотік тільки ті клітини, що ефективно реагують на патогени і малігнізовані клітини, але є толерантними до власних антигенів [11]. Перш ніж Т-клітина почне виконувати свої функції, потрапивши в системний кровотік після селекції в тимусі, вона має пройти активацію. Для цього найвний Т-лімфоцит має зв'язатись з антигенпрезентуючою клітиною. Щоб утворився так званий імунологічний синапс між клітинами, недостатньо лише TCR і МНС, необхідні інші корецептори. У Т-лімфоциті таким є CD28, а на APC представлений B7 рецептор. Коли відбулось з'єднання обох пар рецепторів, у Т-клітині запускається каскад внутрішньоклітинних реакцій, що активують необхідні для правильної роботи клітини гени. Така клітина стає активованою, дієздатною. Після активації циркулюючі найвні Т-лімфоцити можуть мати три основні шляхи існування: 1) популяція Т-клітин може зменшуватись через реалізацію імунної відповіді шляхом апоптозу; 2) імунні клітини можуть демонструвати виснажений фенотип через повторну стимуляцію антигенами в низьких дозах і з низькою спорідненістю, наприклад при хронічній інфекції; 3) частина ефекторних клітин бере участь у довгостроковій імунній пам'яті. Т-клітини пам'яті налаштовані на більш енергійну реакцію на один і той самий антиген під час наступних зустрічей з ним, що робить їх важливими медіаторами імунної відповіді на патогени і пухлини [10].

## Блокатори імунних контрольних точок

У мікрооточенні пухлин відбувається велика кількість комплексних взаємодій між пухлинними клітинами, імунними клітинами (APC, Т-клітини, НК, В-клітини тощо) і пухлинною стромою [12] (рис. 2).

Імунні контрольні точки — це важливі імунні регулятори в підтриманні імунного гомеостазу і попередженні аутоімунітету. Вони включають обидва види сигналізації, інгібіторну і стимуляторну, що важливі для підтримання толерантності до власних клітин, а також для регулювання типу, вираженості і тривалості імунної відповіді. У нормальних умовах імунні контрольні точки дозволяють імунній системі відповідати



на інфекції і малігнізацію клітин, захищаючи здорові тканини від будь-якого пошкодження, що може впливати на їх функцію [13].

Однак експресія деяких з цих контрольних точок пухлинними клітинами порушує регуляцію протипухлинного імунітету і посилює ріст та поширення пухлинних клітин.

Рис. 3 узагальнює ці імунні контрольні точки і їх мішені. Протипухлинна терапія, направлена на імунні контрольні точки, має на меті дію на регуляторні шляхи таким чином, щоб забезпечити імунну реакцію на пухлинні клітини. Зараз найбільш широко вивченими імунними контрольними точками є інгібуючі шляхи, що включають глікопротеїн цитотоксичних Т-лімфоцитів 4 (CTLA-4), рецептор запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та ліганд запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) [10].

### Блокатори рецепторів CTLA-4

Як зазначалося вище, існує підклас Т-лімфоцитів, що пом'якшують імунну відповідь, — Т-регуляторні клітини. Вони на своїй поверхні містять рецептор

CTLA-4 з високою афінністю й авідністю до B7 рецептора APC. Цей рецептор — прямий конкурент CD28 рецептора, і він запобігає активації Т-лімфоцитів. Також CTLA-4 рецептори можуть експресуватися на Т-лімфоцитах вже після активації, більшою мірою при перебуванні в лімфоїдній тканині. У периферичних тканинах після активації на Т-лімфоцитах з'являються рецептори PD-1 (рис. 4).

Пригнічення імунної відповіді за допомогою рецептора CTLA-4 може відбуватися на двох етапах. Перший — якщо перед активацією Т-лімфоцита він не має змоги своїм рецептором CD28 приєднатися до рецептора B7 APC, бо останній більш сильно зв'язаний з CTLA-4 Т-регуляторного лімфоцита. Таким чином, не відбувається активація Т-лімфоцита і він не виконує свою подальшу функцію. Другий етап — коли активований Т-лімфоцит намагається розпізнати чужорідний антиген на APC для подальшого розпізнавання його в організмі і утилізації. Оскільки він вже активований, то на поверхні клітини вже наявні рецептори CTLA-4. Вони конкурують з CD28 і при зв'язуванні клітини з CTLA-4 замість CD28 Т-лімфоцит стає анергічним,

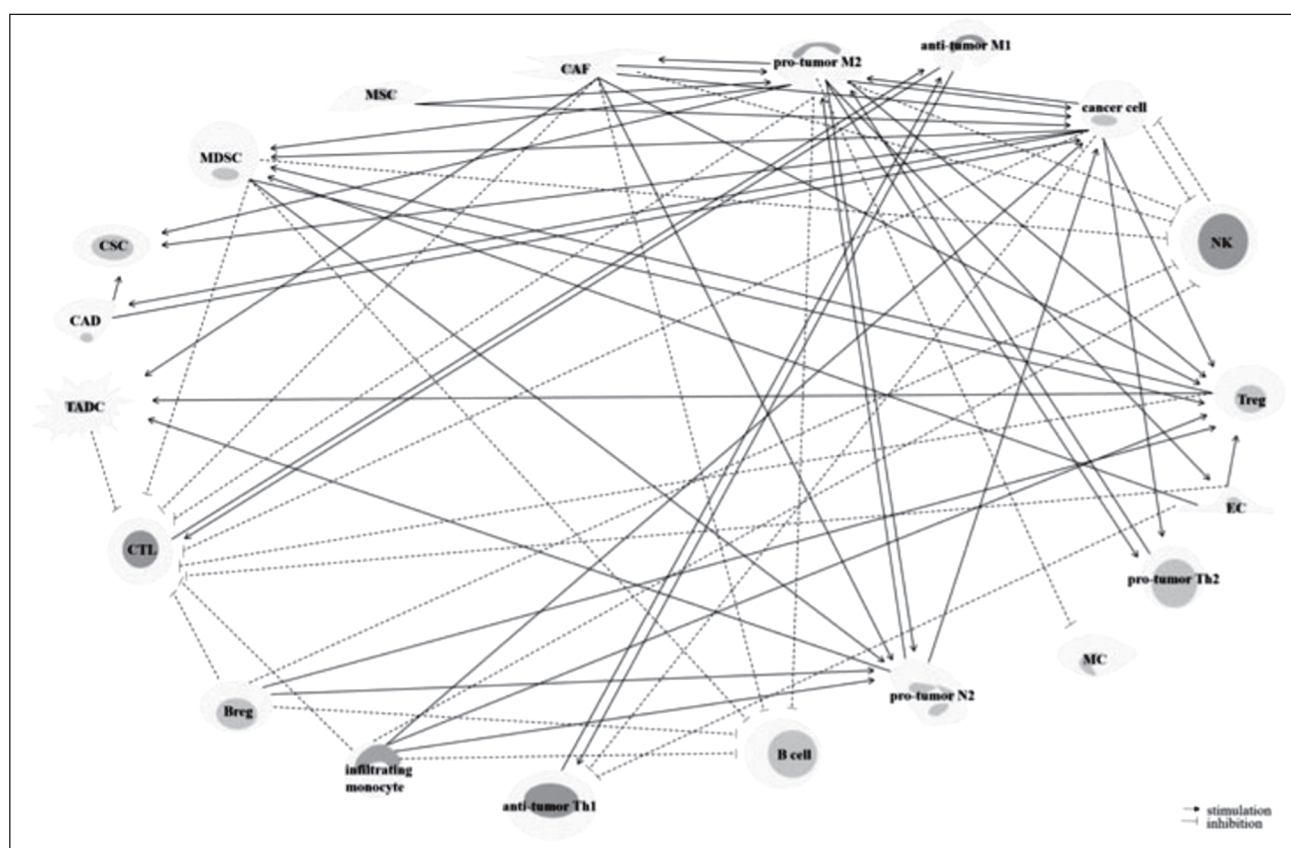


Рисунок 2. Взаємодія між різними клітинами стромы пухлинного мікрооточення. ©2018 Najafi M. et al. *Journal of Cellular Physiology*

Примітки: anti-tumor M1 — антипухлинні M1 макрофаги, pro-tumor M2 — пропухлинні M2 макрофаги, pro-tumor N2 — пропухлинний N2 нейтрофіл, anti-tumor Th1 — антипухлинний Т-хелпер 1 типу, pro-tumor Th2 — пропухлинний Т-хелпер 2-го типу, Treg — Т-регуляторний лімфоцит, CTL — цитотоксичний Т-лімфоцит, B cell — В-лімфоцит, Breg — В-регуляторний лімфоцит, NK — натуральний кілер, EC — ендотеліальна клітина, MC — тучна клітина, infiltrating monocyte — інфільтруючий моноцит, TADC — пухлиноасоційована дендритна клітина, CAD — пухлиноасоційований адипоцит, CSC — ракова стовбурова клітина, MDSC — супресорна клітина мієлоїдного походження, MSC — мезенхімальна стовбурова клітина, CAF — пухлиноасоційований фіброblast.



тобто не здатним у подальшому виконувати свою функцію [10].

Команда науковців під керівництвом Джеймса Еллісона розробила перше моноклональне антитіло, яке здатне зв'язуватись з рецептором CTLA-4. Це перешкоджає зриву активації Т-лімфоцита і процесу антигенної презентації. Вони довели, що блокада рецепторів CTLA-4 індукує довготривалу імунологічну пам'ять [14]. У випадку злоякісних пухлин блокатори рецепторів CTLA-4 посилюють клональну відповідь Т-лімфоцитів на пухлиноасоційовані неоантигени, а посилене неоантигенне навантаження має розглядатися як предиктор ефективності даного лікування. Проте підвищене пухлинне навантаження корелює зі зниженою відповіддю на лікування анти-CTLA-4, оскільки більші за розміром пухлини сприяють формуванню більш надійного протизапального пухлинного мікрооточення (рис. 5).

Застосування іпіліумабу (людське анти-CTLA-4 моноклональне антитіло) схвалено FDA в 2011 році для лікування хворих на меланому I–IV стадії. На жаль, результати досліджень із застосування іпіліумабу у хворих на рак нирки, дрібноклітинний та недрібноклітинний рак легені та рак передміхурової залози виявили значно меншу ефективність препарату, ніж у хворих на меланому [10].

Загалом поточні дані свідчать про те, що найбільш важливим фактором прогнозу успіху лікування є співвідношення ефекторних та регуляторних Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину [15].

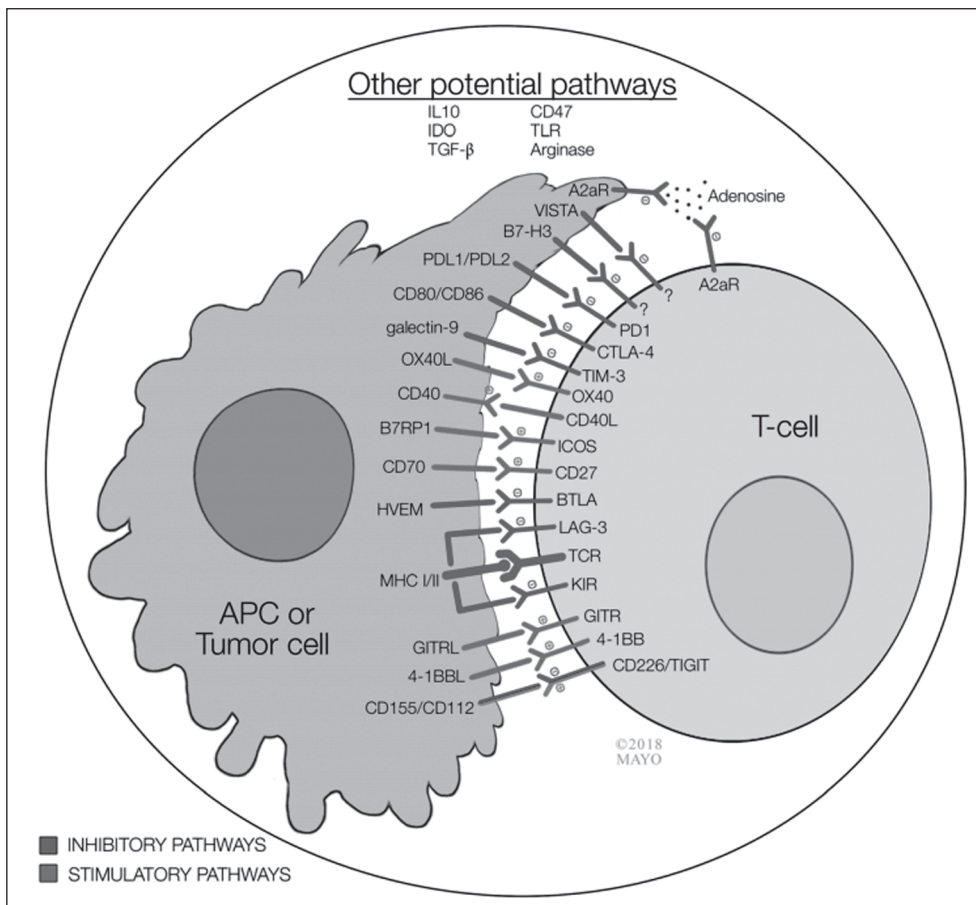
### Блокатори рецепторів PD-1/PD-L1

Рецептор PD-1 вперше був визначений у 1992 році як передбачуваний медіатор апоптозу Т-лімфоцитів, хоча пізніші дані свідчать про його роль у стримуванні гіперактивації імунної системи, аналогічної CTLA4. Експресія PD-1 на поверхні Т-клітин відбувається внаслідок стимуляції TCR, і він має здатність зв'язуватись з гомологічними до рецептора B7 антигенпрезентуючої клітини рецепторами PD-L1 та PD-L2, які конститутивно присутні на APC і можуть з'являтися у негемопоетичних тканинах під дією прозапальних цитокінів. Рецептор PD-1 має тенденцію до гальмування локальної активації Т-лімфоцитів у периферичних тканинах. Загалом PD-1 відіграє унікальну роль у підтриманні толерантності Т-лімфоцитів до клітин власного організму. Він стримує імунні реакції, головним чином шляхом внутрішньоклітинної передачі інгібуючих сигналів в ефекторних та регуляторних Т-клітинах [16].

На відміну від CTLA-4 вісь PD-1 є важливою для контролю тривалої активації та проліферації диференційованих ефекторних Т-лімфоцитів. Рецептор PD-1,

взаємодіючи зі своїми лігандами, може індукувати стан дисфункції Т-клітин, який називається виснаженням Т-клітин. Але наразі залишається незрозумілим, у яких ситуаціях PD-1 опосередковує апоптоз, а в яких виснаження клітини. Окрім регуляції звичайних клітин, PD-L1 — ліганд PD-1, що знаходиться на APC, може контролювати диференціювання Т-регуляторних клітин і їх супресивну активність. Пухлинні клітини можуть використовувати механізм регуляції PD-L1 для індукції виснаження Т-клітин і створення мікросередовища пухлини, що сприяє її росту, інвазії та поширенню [16].

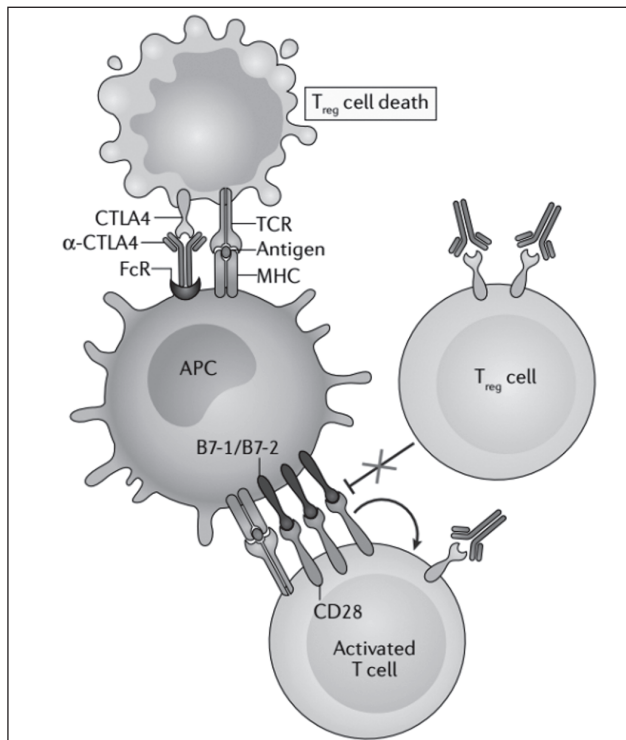
Активовані Т-клітини експресують рецептор PD-1, який взаємодіє зі своїм специфічним лігандом (PD-L1 або PD-L2), для пригнічення активації. Блокування осі



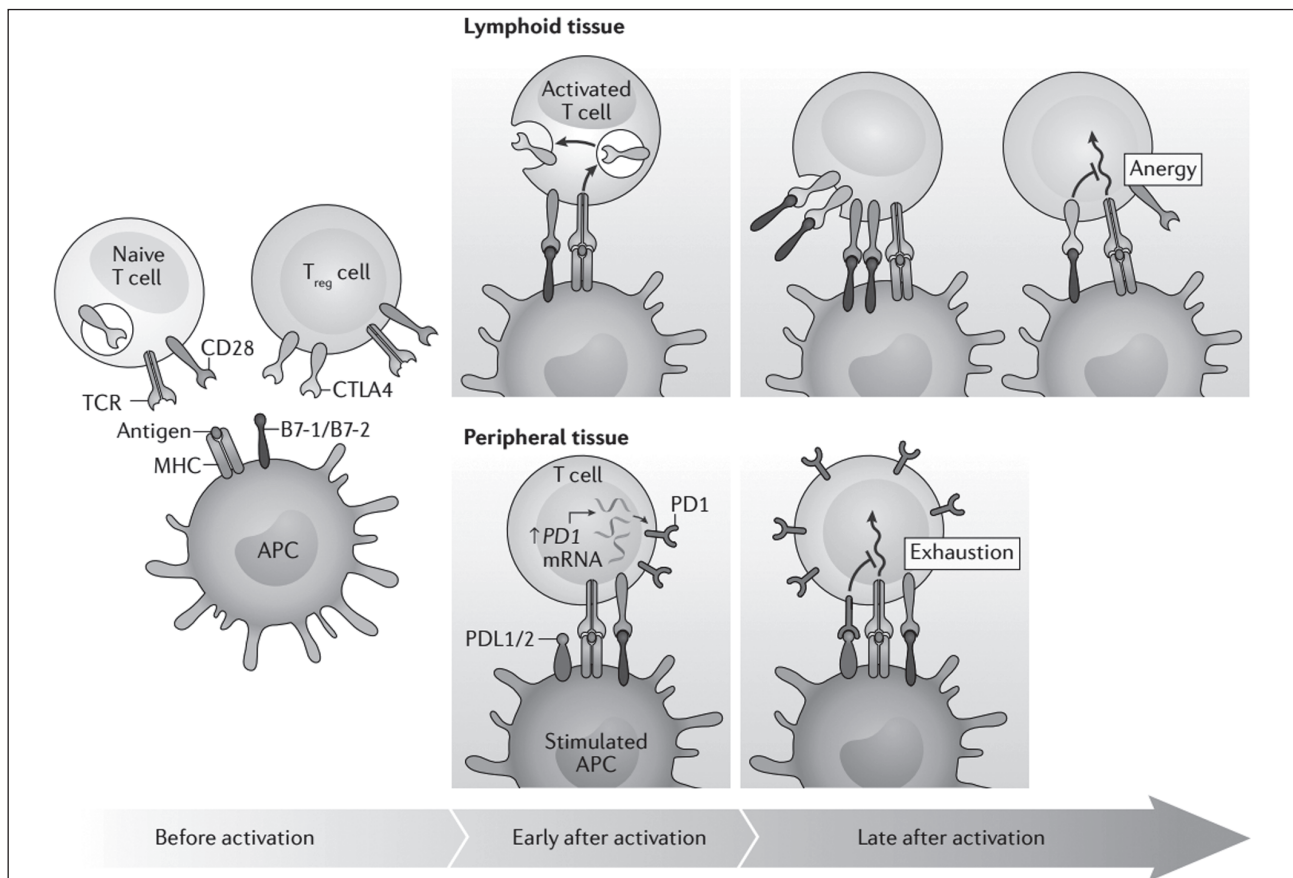
**Рисунок 3. Імунна взаємодія, що включає антигенпрезентуючу клітину (APC) або пухлинну клітину (tumor cell), Т-клітину (T-cell) і пухлинне мікрооточення. ©2018 Marin-Acevedo et al. Journal of Hematology & Oncology**

PD-1 шляхом введення анти-PD-1 (або анти-PD-L1, або анти-PD-L2) антитіла запобігає цій інгібуючій взаємодії і обумовлює протипухлинну активність Т-лімфоцитів, сприяючи підвищеній активації і проліферації Т-клітин, посилюючи їх ефektorні функції та підтримуючи формування клітин пам'яті (рис. 6). Таким чином, більша кількість Т-лімфоцитів через TCR зв'язується з пухлинними антигенами, які представлені на клітинах пухлин молекулами МНС. Це в кінцевому підсумку призводить до вивільнення цитолітичних медіаторів, таких як перфорин та гранзим, викликаючи посилене знищення пухлини [10]. Надлишкова експресія PD-L1 клітинами пухлини пов'язана з більш успішним лікуванням препаратами, що блокують вісь PD-1. Проте численні дослідження показали негативну кореляцію між іншими білками, що беруть участь в осі PD-1, та прогнозом, що вказує на їх низьку придатність як потенційних біомаркерів [17].

У 2014 р. FDA схвалило використання лікарських засобів на основі гуманізованих і повністю людських анти-PD-1 моноклональних антитіл пембролізумаб і ніволумаб, відповідно для лікування хворих з рефрактерною та/або нерезектабельною меланою. У 2015 році пембролізумаб був схвалений для лікування недрібноклітинного раку легені. Додаткові успішні клінічні випробування розширили використання пембролізумабу для плоскоклітинної карциноми голови



**Рисунок 5. Ефекти анти-CTLA4 антитіл.**  
©2019 Fritz J.M., Lenardo M.J.  
Примітка: APC — антигенпрезентуюча клітина.



**Рисунок 4. Механізм Т-клітинної активації і регуляції.**  
Зображення National Institute of Allergy and Infectious Diseases  
Примітки: Treg cell — Т-регуляторна клітина, APC — антигенпрезентуюча клітина, TCR — Т-клітинний рецептор.

та ший, лімфоми Ходжкіна, уротеліальної карциноми, раку шлунка та пухлин будь-якої локалізації з наявним позитивним біомаркером високої мікросателітної нестабільності (MSI-H) [15]. Після схвалення пембролізумабу для лікування пухлин будь-якої локалізації з наявним позитивним біомаркером MSI-H він став першим в історії протипухлинним препаратом, який був затверджений для лікування пухлин на основі експресії молекулярного біомаркера, а не морфологічного типу тканини, з якої походить пухлина. Однак імунодепресивний вплив мікросередовища різних пухлин ускладнює прогнозування того, для яких пацієнтів дане лікування виявиться ефективним [18].

Аналізи довгострокової виживаності хворих демонструють тривалий імуноопосередкований протипухлинний ефект блокади PD-1 та CTLA-4. Блокада PD-1 продемонструвала більшу клінічну ефективність, ніж лікування анти-CTLA-4, але причина такої розбіжності залишається незрозумілою. Існує гіпотеза, що різниця може полягати в тому, що вісь PD-1 часто взаємодіє з клітинами пухлини через експресію ліганда, тоді як CTLA-4 являє собою більш широкий імунорегуляторний ланцюг.

PD-L1 також можна блокувати за допомогою специфічних антитіл, які довели свою ефективність у лікуванні багатьох злоякісних пухлин. У 2016 році перше орієнтоване на PD-L1 гуманізоване моноклональне антитіло атезолізумаб було затверджено для лікування уротеліальної карциноми. З тих пір показання розширились, включаючи лікування дрібноклітинного та недрібноклітинного раку легені і тричі негативного раку молочної залози. Додаткові людські моноклональні

антитіла до PD-L1, авелумаб і дурвалумаб, надійшли на ринок у 2017 році. Авелумаб використовується для лікування карциноми Меркеля, уротеліальної карциноми та поширеної нирковоклітинної карциноми. Дурвалумаб застосовується при уротеліальній карциномі та недрібноклітинному раку легені. Отже, подібно до PD-1, блокада PD-L1 є ефективною і відкриває нові перспективи у лікуванні злоякісних пухлин різної локалізації [19].

### Інші блокатори імунних контрольних точок

Існують інші блокуючі і стимулюючі шляхи, що можуть бути використані як мішені для терапії блокаторами імунних контрольних точок. Такі лікарські засоби зараз перебувають на I/II фазі клінічних випробувань.

Серед блокуючих шляхів є асоційовані з Т-клітинами інгібіторні молекули: лімфоцитаактивуєчий ген 3 (LAG-3, CD223), Т-клітинний імуноглобулін-3 (TIM-3), Т-клітинний імуноглобулін і ITIM домен (TIGIT), V-домен супресорного імуноглобуліну Т-клітинної активації (VISTA), B7-гомолог-3 (B7-H3, CD276), рецептор аденозину A2 (A2aR) і CD73, B- і Т-лімфоцитарний атенуатор (BTLA, CD272). А також шляхи, не пов'язані з Т-клітинними інгібіторними молекулами: трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), кілерний імуноглобулінподібний рецептор (KIRs, CD158), фосфоінозитид 3-кіназа гамма (PI3K $\gamma$ ), CD47 [20].

На протипухлинну дію існують стимулюючі шляхи, які можуть мати потенційний ефект у перебудові імунної відповіді на боротьбу з пухлиною. Клітини злоякісних пухлин у процесі канцерогенезу інгібують ці шляхи. Серед них OX40 (CD134), глюкокортикоїдіндукований рецептор фактора некрозу пухлини (GITR), індуцибельний Т-клітинний ко-стимулятор (ICOS), індуцибельний ко-стимуляторний рецептор (4-1BB, CD137), CD27-CD70, CD40. У літературі фігурують також інші потенційні шляхи впливу на перепрограмування імунної відповіді. Зокрема, це можна зробити через індоліамін-2,3-діоксигеназу (IDO), Toll-подібні рецептори (TLRs), рецептори до IL-2, інгібітори аргінази, IL-10, онколітичні пептиди (LTX-315) [20].

### Побічні ефекти при терапії блокаторами імунних контрольних точок

Блокування центральних імунних контрольних точок, що природно наявні в організмі і беруть участь в імунній регуляції, може призводити до порушення

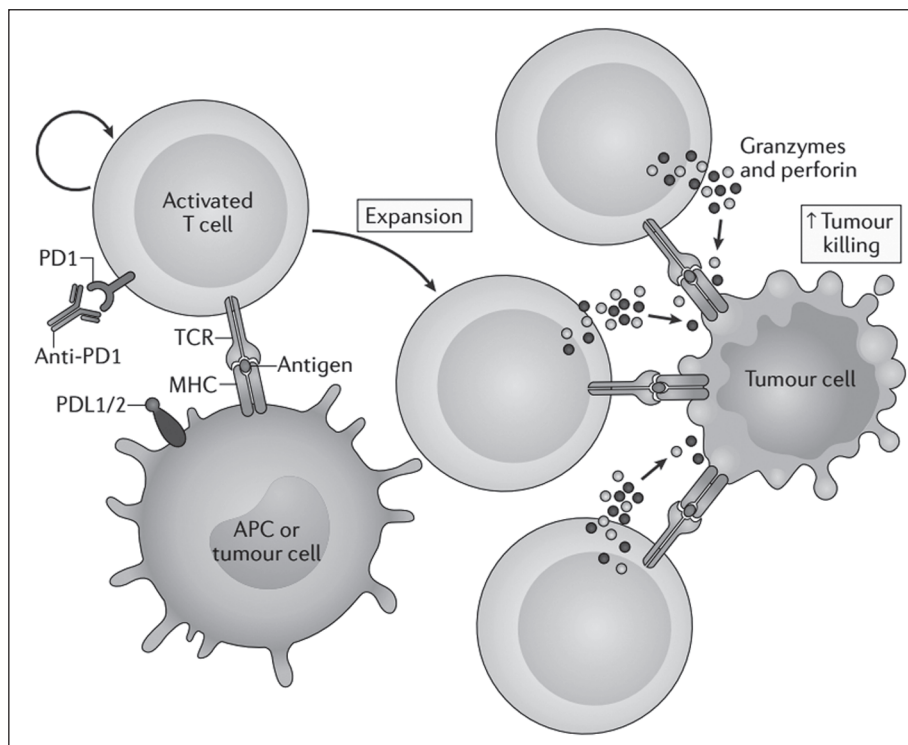


Рисунок 6. Механізм блокади рецептора PD1. ©2019 Fritz J.M., Lenardo M.J. Примітки: APC — антигенпрезентуюча клітина, TCR — Т-клітинний рецептор.



толерантності до власних тканин [21]. На підставі метааналізу даних клінічних досліджень побічні ефекти, пов'язані з імунною системою, спостерігались у 15–90 % пацієнтів. Більш тяжкі події, що вимагають втручання та/або відміни лікування, спостерігаються у 30 та 15 % пацієнтів, які отримували інгібітори CTLA-4 та PD-1 відповідно [22]. Загальною особливістю імунної токсичності терапії блокаторами імунних контрольних точок є втрата наявних Т-лімфоцитів та накопичення надмірно активних Т-клітин пам'яті, які вражають шлунково-кишковий тракт та легені, спричинюючи там запальне ураження [23]. Терапія анти-CTLA-4 несе підвищений ризик серйозних автоімунних ускладнень порівняно з терапією, спрямованою на вісь PD-1. Крім того, дані досліджень щодо підвищення дози доводять твердження, що анти-CTLA-4 препарати викликають дозозалежні відповіді, яких не спостерігається при терапії, спрямованій на вісь PD-1 [24].

Токсичні ефекти, що впливають на шлунково-кишковий тракт і головний мозок, частіше зустрічаються при терапії анти-CTLA-4, тоді як пацієнти, які отримують терапію PD-1, мають підвищений ризик гіпотиреозу, гепатотоксичності та пневмоніту. Однак із збільшенням кількості показань до лікування блокаторами контрольних точок і збільшенням кількості пролікованих пацієнтів виявлялись рідкісні побічні ефекти та неоднорідні реакції у різних органах [23]. Наприклад, гіперпрогресія захворювання спостерігалась у меншій кількості пацієнтів з різними типами пухлин, які отримували інгібітор PD-1. Зовсім недавно було показано, що інгібітор PD-1 ніволумаб може призвести до швидкого прогресування захворювання у дорослих пацієнтів з Т-клітинним лейкозом/лімфомою (ATL). Це свідчить про роль Т-регуляторних клітин, що інфільтрують пухлину, у патогенезі цієї лімфоми [25]. Для кращої класифікації реакцій пацієнтів на терапію блокаторами імунних контрольних точок було розроблено кілька критеріїв імунної відповіді. Крім того, ці критерії мають на меті відрізнити прогресію від псевдопрогресії — явища, при якому у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами CTLA-4 або PD-1, спостерігається період прогресування, що супроводжується подальшою швидкою регресією пухлини. Загалом блокада контрольних точок призводить до автоімунної токсичності із специфічним для терапії залученням органів [26].

Клінічне лікування токсичності, пов'язаної з терапією, однакове при застосуванні всіх блокаторів імунних контрольних точок. Токсичність оцінюється за шкалою тяжкості відповідно до 2009 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Помірна токсичність (ступінь 1) зазвичай не лікується. При встановленні побічних явищ 2-го або 3-го ступеня терапія інгібіторами контрольних точок припиняється, доки симптоми та лабораторні показники не нормалізуються. Глюкокортикоїди також використовуються для ефективного контролю імунної гіперактивності. Інфліксімаб та інші імунодепресанти можуть застосовуватися у разі неефективності глюкокортикоїдів. Токсичність, що загрожує життю (ступінь 4), вимагає повного припинення терапії та інтенсивної терапії

по життєвим показанням. Рекомендується активний моніторинг симптомів та лабораторних показників з метою запобігання смерті внаслідок блокування контрольних точок (ступінь 5) [23].

## Перспективи подальшої розробки блокаторів імунних контрольних точок

Нещодавні дослідження мали на меті модифікувати існуючі антитіла і розробити нові методи їх доставки для поліпшення профілю побічних ефектів та клінічної відповіді на препарати. Наприклад, було показано, що аномальна переробка CTLA-4 та подальша деградація лізосом є механізмом, який сприяє токсичності та зниженню ефективності лікарських засобів [27]. Додаткові дослідження були зосереджені на розробці біоматеріалів для локального введення інгібіторів контрольних точок. Наприклад, у порівнянні із системною доставкою трансдермальна доставка анти-PD-1 антитіл через пластр переносилась краще і призвела до більш стійкої протипухлинної реакції на меланому у моделі на мишах. Широка галузь досліджень у даний час спрямована на відкриття нових методів зменшення токсичності, пов'язаної з терапією контрольних точок, та покращення клінічного результату при пухлинах різної локалізації [28]. Поточні дослідження спрямовані на виявлення прогностичних біомаркерів щодо органоспецифічної токсичності внаслідок терапії блокаторами контрольних точок. Наприклад, активація нейтрофілів корелює з гастроінтестинальними побічними ефектами у пацієнтів при застосуванні іпіліумабу. Збільшення кількості еозинофілів та вивільнення прозапального цитокину IL-17 пов'язано з токсичністю незалежно від ураженого органа. Фармакогеномічне профілювання (використання генетичної інформації для прогнозування реакції на ліки) може забезпечити більше розуміння відповідності генів та шляхів опосередкування токсичності. Зрештою, є сподівання, що генетичне, біохімічне або метаболічне профілювання може бути або попереднім скринінгом, або швидко виявляти пацієнтів, які можуть мати тяжкі побічні реакції на терапію блокаторами контрольних точок [23].

## Комбінована терапія блокаторами імунних контрольних точок

Після клінічного успіху монотерапії блокаторами імунних контрольних точок комбінована терапія, яка поєднує препарати з різними механізмами дії, збільшила успіх лікування різних злоякісних пухлин. Наприклад, комбінована терапія іпіліумабом та ніволумабом збільшувала показники виживаності хворих на метастатичну меланому та нирковоклітинний рак, що дозволило FDA схвалити застосування даного лікування. Синергізм дії терапії проти CTLA-4 та PD-1 обумовлений співдружною регуляцією протипухлинного імунітету. Перехрестя між шляхами CTLA-4 та PD-1, опосередковане димеризацією CD80 та PD-L1, надає додаткове розуміння механізмів успішного застосування подвійної терапії. Однак, як і слід було очікувати, комбінована терапія блокаторами імунних контроль-



них точок також збільшує ризик виникнення медикаментозної токсичності.

Застосування блокувальних імунних контрольних точок з променевою терапією може бути ефективним варіантом протипухлинного лікування. Імуномодуючий ефект лише радіотерапії має як позитивні, так і негативні сторони. Механічно променева терапія збільшує різноманітність протипухлинних Т-клітинних реакцій шляхом опромінення нових неоантигенів одночасно з пригніченням імунної відповіді шляхом індукції експресії PD-L1 на пухлинних клітинах. Отже, на основі доклінічних даних, поєднання радіотерапії з блокаторами осі PD-1 представляє собою привабливу комбінацію протипухлинного лікування. Хворі на метастатичні форми злоякісних пухлин можуть представляти цільову популяцію для застосування цієї комбінації, оскільки абскопальна реакція на променеву терапію посилюється блокуванням контрольних точок для багатьох типів пухлин. Загалом подвійна терапія інгібіторами імунних контрольних точок та комбінація променевої терапії і блокатора імунної контрольної точки представляють перспективні шляхи для синергетичних терапевтичних реакцій, оскільки ці комбінації демонструють унікальну та взаємодоповнюючу фармакодинаміку [29].

### Адаптивна Т-клітинна терапія

Адаптивна Т-клітинна терапія (АТКТ), при якій аутологічні або алогенні Т-клітини вводять хворим із злоякісними пухлинами, показала значну перспективу в останні роки. Життєздатність цього виду терапії вперше була показана К.М. Саутомом та співавт. у 1966 р., коли у половини пацієнтів із неоперабельними злоякісними пухлинами спостерігалася регресія пухлини після одночасної аутологічної трансплантації лейкоцитів та клітин пухлини пацієнта [30]. Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин хворим на лейкомію являла собою перший ефективний підхід, що застосовувався в клінічній практиці і продемонстрував клінічне поліпшення в пацієнтів через відповідь трансплантата Т-клітин проти пухлинних клітин [31].

### АТКТ з пухлиноінфільтруючими лімфоцитами

Пухлиноінфільтруючі лімфоцити (ТІЛ) виділяють з біоптату пухлини пацієнта та культивують *ex vivo* за допомогою інтерлейкіну-2. Після чого їх вводять пацієнту, який переніс лімфодеплецію (виснаження лімфатичної системи) [32], щоб забезпечити для введених ТІЛ здатність до розмноження, діяльності як ефektorних клітин і генерування імунологічної пам'яті. Оскільки Т-клітини були отримані з пухлини, передбачається, що значна частина може розпізнавати асоційовані з пухлиною антигени або неоантигени [10].

АТКТ з використанням ТІЛ вперше стала застосовуватись для лікування хворих на меланому у 1980-х роках. Лімфоцити, виділені з біоптату пухлини, розмножувались за допомогою ІЛ-2, а потім вводились внутрішньовенно болюсно тому самому пацієнту разом з ІЛ-2. Коефіцієнт об'єктивної відповіді на терапію

становив 34 %, однак середня тривалість клінічного ефекту становила лише 4 місяці, і лише у небагатьох пацієнтів спостерігалася повна регресія. Пізніші дослідження, що включали лімфодеплецію (за допомогою хіміотерапії або опромінення) до терапії АТКТ, у 93 пацієнтів з метастатичною меланомою були більш успішними, з повною регресією пухлини у 20 (22 %) пацієнтів, у 19 з яких все ще спостерігалася повна ремісія через 3 роки після лікування [33]. Скринінг та збагачення неоантигенспецифічних ТІЛ, що стало можливим завдяки високопродуктивним технологіям, нещодавно продемонстрував ефективність у пацієнток з метастатичним раком молочних залоз. Однак для того, щоб АТКТ на основі ТІЛ викликала довготривалі реакції (рис. 7), необхідна наявність в пухлині ефektorних Т-лімфоцитів з протипухлинною активністю, що спостерігається рідко. Інші інноваційні підходи до налаштування активності та проліферації Т-лімфоцитів можуть дозволити розробити більш широкий спектр методів АТКТ [10].

### Сконструйовані лімфоцити для адаптивної Т-клітинної терапії

Проблеми, пов'язані з розмноженням специфічних для пухлини Т-лімфоцитів *in vitro*, призвели до спроб створення лімфоцитів, сконструйованих за допомогою Т-клітинного рецептора. Фізіологічний Т-клітинний рецепторний (TCR) комплекс набуває своєї специфічності завдяки поліморфним ланцюгам  $\alpha$ - та  $\beta$ -глікопротеїнів, які мають антигензв'язувальну частину, а також має консервативний (постійний) домен, що представлений групою неполіморфних білків, CD3  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  та  $\zeta$ . Біоінженерія  $\alpha$ - та  $\beta$ -глікопротеїнового антигензв'язуючого домену, зберігаючи консервативні домени (C $\alpha$  та C $\beta$ ), дозволяє розвивати та розширювати Т-лімфоцити, що реагують специфічно на пухлинні неоантигени [10] (рис. 8).

Однак ці клітини обмежуються реакцією на пухлинні антигени, представлені МНС, а не на поверхневі антигени на клітинах пухлини. Тому були винайдені синтетичні химерні антигенні рецептори (chimeric

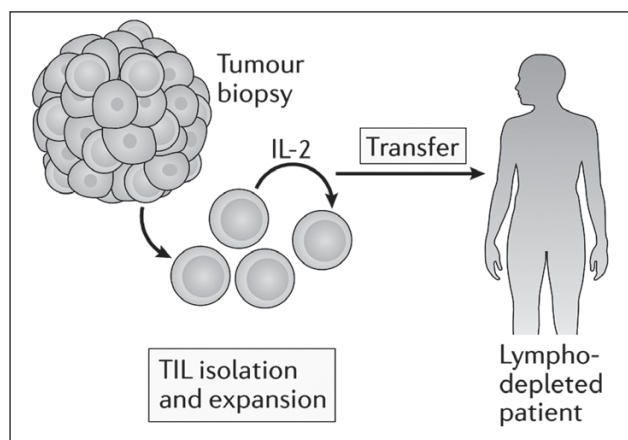
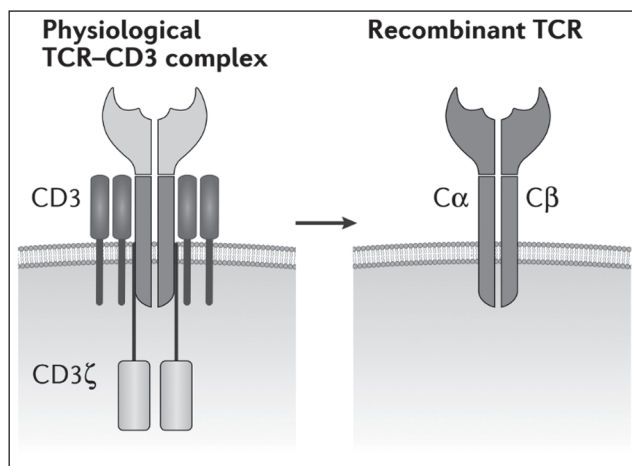


Рисунок 7. Адаптивна Т-клітинна терапія, специфічна до асоційованих з пухлиною антигенів. © 2020 Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, Michael J. Lenardo. *Nature Reviews Immunology*

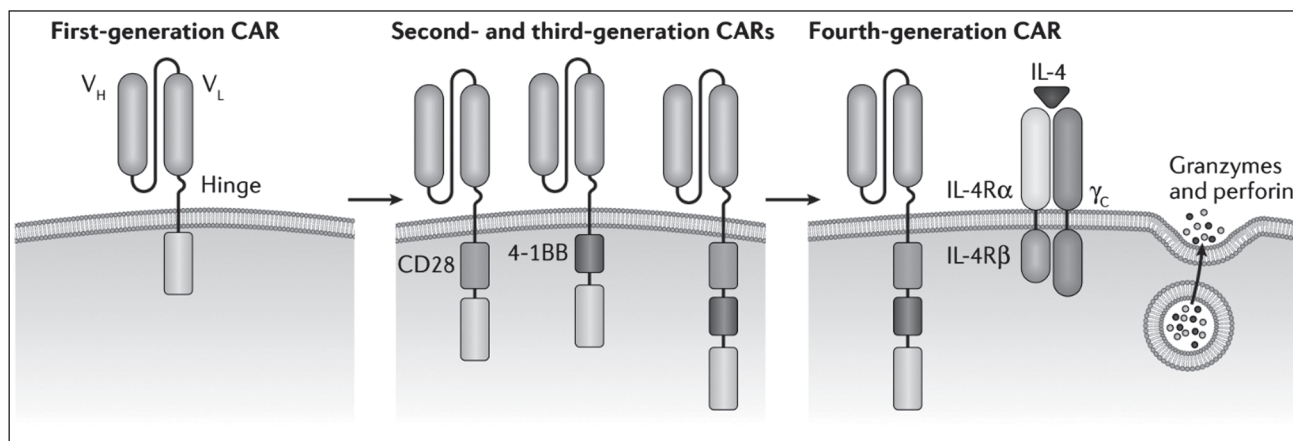
antigen receptor, CAR), які можуть обходити обмеження МНС та направляти специфічну цитотоксичність до молекули-мішені на поверхні клітини злоякісної пухлини (рис. 9) [34]. Ізольовані від пацієнта (або алогенного донора) Т-лімфоцити генетично модифікуються для експресії CAR, а потім розмножуються та вводяться пацієнту. Це дозволяє подолати проблему, пов'язану з тим, що клітини пухлини часто знижують регуляцію молекул МНС, що залишає клітину нездатною «показувати» антиген звичайним Т-клітинам. CAR складаються з антигензв'язуючого домену, найчастіше із варіабельних ділянок антитіл, пов'язаних із сигнальними доменами TCR та різними коstimулюючими молекулами.

Спочатку химерні антигенні рецептори склалися із позаклітинного одностороннього фрагмента варіабельної ділянки антитіла, з'єданого з CD3  $\zeta$ -сигнальним доменом. Низька проліферативна та функціональна активність цих CAR першого покоління призвела до розвитку CAR другого і третього покоління, що містять внутрішньоклітинні модулі з коstimулюючих молекул (CD28 та/або 4-1BB), що забезпечують додаткові сигнали, необхідні для повної активації

Т-клітини. Наступні покоління CAR Т-клітин містять подальші модифікації для поліпшення протипухлинної ефективності. Наприклад, «броньовані» CAR Т-клітини четвертого покоління розроблені для секреції прозапальних цитокінів, таких як IL-12, необхідних для подолання імуносупресії в мікросередовищі пухлини. Химерний рецептор цитокінів  $4\alpha\beta$ , що включає ектодомен IL-4R $\alpha$ , злитий з ланцюгом IL-2/IL-15R $\beta$ , сигналізує у відповідь на IL-4, який часто представлений у багатьох типах пухлин [10]. CAR Т-клітин зазвичай розробляються з використанням ретровірусної трансдукції, проте в останніх дослідженнях використовували технологію CRISPR — Cas9. Технологія CRISPR — Cas9 може бути використана для безпосереднього редагування послідовності зародкових ліній TCR, що може призвести до більш рівномірного генерування CAR Т-клітинами і, зрештою, до більшої ефективності [35]. Обмеженнями до розвитку терапії CAR Т-клітин є вимога до чіткого тканинного антигену, обмеженого і специфічного лише для клітин пухлини. Наприклад, CAR Т-клітини, сконструйовані зі специфічністю для поверхневої молекули CD19, яка експресується усіма В-клітинами, ефективні для лікування злоякісних пухлин з В-клітин. Перше клінічне випробування CD-специфічних CAR Т-клітин другого покоління призвело до стійкої ремісії при хронічному лімфлейкозі. Додаткові клінічні випробування CD19-специфічних CAR Т-клітин другого покоління при В-клітинному гострому лімфобластному лейкозі (В-ГЛЛ) зафіксували ремісію у всіх пацієнтів з В-ГЛЛ, які брали участь у дослідженні. Подальші спостереження за пацієнтами з В-ГЛЛ, які брали участь у цьому клінічному дослідженні, зафіксували повну ремісію захворювання у 44 із 53 (83 %) пацієнтів при медіані спостереження 29 місяців [36, 37]. Подібні успіхи були зареєстровані у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що призвело до схвалення FDA у 2017 році такого методу лікування хворих на В-клітинні злоякісні пухлини. Перехресне таргетування нормальних CD19+ В-клітин не перешкоджає терапії та не викликає серйозних побічних ефектів. Однак, навіть за такої ідеальної мішені, втрата пухлинними клітинами антигену CD19 є частою причиною неефективності лікування.



**Рисунок 8. Фізіологічний і біоінженерний Т-клітинний рецептор.** © 2020 Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, Michael J. Lenardo. *Nature Reviews Immunology*



**Рисунок 9. Покоління химерних антигенних рецепторів.** © 2020 Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, Michael J. Lenardo. *Nature Reviews Immunology*

CD22 — ще один антиген, який зазвичай експресується клітинами пухлини при В-ГЛЛ і показав перспективність як мішень для терапії CAR T-клітинами в фазі I клінічного дослідження [38]. Гемобластози, які не експресують CD19, а також солідні пухлини у даний час досліджуються на інші мішені, особливо пухлинні неоантигени. Терапія CAR T-клітинами, спрямована на антиген дозрівання В-клітин (BCMA), була готова до затвердження FDA для лікування множинної мієломи в 2020 році на основі даних, отриманих у доклінічних та клінічних випробуваннях. Однак дослідження додаткових антигенів-мішеней триває через повідомлення про рецидиви захворювання. У нещодавніх доклінічних дослідженнях виявлено ще один цільовий антиген, GPRC5D, з порівнянню ефективною та токсичністю до терапії CAR T-клітинами, спрямованої на BCMA. Зараз терапія мала лише помірний успіх при солідних пухлинах, і зараз вводяться інноваційні підходи до вдосконалення терапії. Нещодавно визначена мішень В7-Н3 (також відомий як CD276) для даної терапії продемонструвала успіх у багатьох моделях дитячих солідних пухлин [39].

Ефективність CAR T-клітинної терапії може бути посилена за допомогою спільної експресії химерного рецептора цитокінів (4 $\alpha$ β), який стимулює проліферацію у відповідь на IL-4, цитокін, якого зазвичай багато в мікросередовищі пухлини. Попередні дослідження показали, що такий підхід працює для CAR T-клітин, спрямованих проти різних асоційованих з пухлиною антигенів, і зараз проводяться клінічні випробування ефективності застосування у хворих з пухлинами голови та шиї. Крім того, було показано, що надмірна експресія фактора транскрипції JUN надає стійкість до виснаження CAR T-клітин [40].

### Побічні ефекти та обмеження при терапії адаптивними T-клітинами

Унаслідок терапії CAR T-клітинами може виникати токсичність, що впливає на різні системи органів із різним ступенем тяжкості. Пацієнти найчастіше відчувають синдром вивільнення цитокінів (CRS, за клінікою схожий на цитокіновий шторм, але принципово відрізняється від нього) та нейротоксичність. CRS є результатом потужної активації та проліферації CAR T-клітин *in vivo* і зазвичай з'являється швидко після перенесення клітин в організм пацієнта. Симптоми цього ускладнення часто бувають легкими, грипоподібними, але можуть й загрожувати життю пацієнта, включаючи гіпотонію, гіпертермію (лихоманку), перерозподіл рідини в організмі, коагулопатію та поліорганну недостатність. Також можуть траплятися серйозні неврологічні ускладнення, такі як пов'язана з CAR T-клітинною терапією енцефалопатія, яка, як правило, характеризується сплутаністю свідомості та маренням, але іноді також супроводжується судомою та набряком мозку [41]. Глюкокортикоїди є першою лінією лікування легких форм CRS та енцефалопатії, пов'язаної з CAR T-клітинною терапією. Тоцилізумаб, рекомбінантне гуманізоване моноклональне анти-

тіло проти рецептора IL-6, є високоефективним препаратом другої лінії лікування CRS, спричиненого терапією CAR T-клітинами [42]. До інших побічних ефектів CD19-специфічної терапії CAR T-клітинами відносять лімфопенію та гіпогаммаглобулінемію, які можна ефективно контролювати внутрішньовенною терапією імуноглобулінами, подібно до лікування, яке отримують пацієнти з первинними В-клітинними імунодефіцитами. Механізми цих побічних ефектів поки незрозумілі, і подальші дослідження можуть допомогти знайти способи уникнути токсичності або мінімізувати її [43].

Застосування АТКТ вимагає розробки специфічної індивідуальної для пацієнта терапії, а виробництво препаратів високотехнологічне, тому її вартість може бути надмірною, що обмежує доступ пацієнта до лікування. У Сполучених Штатах за 2020 рік вартість терапії CAR T-клітинами становила від 373 000 до 475 000 доларів США на пацієнта. Однак ці суми не враховують додаткові витрати, пов'язані з лікуванням серйозних побічних ефектів, загальних для CAR T-клітинної терапії, які, за оцінками, збільшують витрати, пов'язані з ліками, на 30 000 доларів США або більше. Порівняно з терапією CAR T-клітинами блокатори імунних контрольних точок мають вартість близько 12 500 доларів США на місяць. Доступність терапії CAR T-клітинами також є серйозною проблемою для пацієнтів, оскільки існує лише декілька лабораторій, сертифікованих для генерування CAR T-клітин, і лише кілька спеціалізованих центрів третинної допомоги в США та Європі (Німеччина, Італія), здатних проводити цю терапію. Нарешті, мінливість у виробництві CAR T-клітин та відсутність стандартизації можуть сприяти неоднаковим результатам лікування [42, 44].

### Висновки

Успіх у лікуванні хворих на злоякісні пухлини імунотерапевтичними протипухлинними засобами підкреслює важливість розуміння імунології пухлин, особливо ролі пухлинних антигенів та імуносупресивного впливу мікросередовища пухлини. З 1980-х років було розроблено багато нових ефективних засобів імунотерапії злоякісних пухлин. Однак, незважаючи на ці досягнення, необхідні подальші дослідження для створення нових та підвищення ефективності існуючих лікарських засобів. Багато підходів на основі цитокінів, численні моноклональні антитіла та їх похідні стали стандартним методом лікування різних злоякісних пухлин, інші ж підходи до імунотерапії, наприклад адаптивна клітинна терапія, залишаються більшою мірою експериментальними. Імунотерапія злоякісних пухлин продовжує розвиватися, оскільки розширюються показання до затверджених у даний час методів лікування та продовжуються пошуки нових антигенів клітин пухлини, що слугують мішенями для лікарських засобів. Сьогодні багато нових стратегій та засобів імунотерапії досліджуються та перевіряються в клінічних випробуваннях, і, можливо, вони забезпечать нові ефективні методи лікування для пацієнтів зі злоякісними пухлинами.



**Конфлікт інтересів.** Авторам невідомі будь-які приналежності, членство чи фінансові вкладення, які можуть сприйматися як такі, що впливають на об'єктивність цього огляду.

## Список літератури

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021. 71(3). 209-249.
- Ventola C. Lee. *Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents.* P&T. 2017. 42(6). 375-383.
- Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2011. 3(4). 3856-93.
- Zhao Z., Zheng L., Chen W., Weng W., Song J., Ji J. Delivery strategies of cancer immunotherapy: recent advances and future perspectives. *J. Hematol. Oncol.* 2019. 12(1). 126.
- Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016. 16(3). 131-144.
- How J., Hobbs G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers.* 2020. 12(7). 1954.
- Malato A., Rossi E., Palumbo G.A., Guglielmelli P., Pugliese N. Drug-Related Cutaneous Adverse Events in Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. 21(11). 3900.
- Fleischmann J.D., Shingleton W.B., Gallagher C., Ratnoff O.D., Chahine A. Fibrinolysis, thrombocytopenia, and coagulation abnormalities complicating high-dose interleukin-2 immunotherapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1991. 117(1). 76-82.
- Mahmoudpour S.H., Jankowski M., Valerio L., Becker C., Espinola-Klein C., Konstantinides S. et al. Safety of low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports.* 2019. 9(1). 7145.
- Marin-Acevedo J.A., Dholaria B., Soyano A.E., Knutson K.L., Chumsri S., Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *Journal of Hematology & Oncology.* 2018. 11(1).
- Alcover A., Alarcón B., Di Bartolo V. Cell Biology of T Cell Receptor Expression and Regulation. *Annual Review of Immunology.* 2018. 36(1). 103-125.
- Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H. et al. Tumor microenvironment: Interactions and therapy. *Journal of Cellular Physiology.* 2019. 234. 5700-5721.
- Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, Michael J. Lenardo. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat. Rev. Immunology.* 2020. 20. 651-668.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996. 271. 1734-1736.
- Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J. Immunother. Cancer.* 2018. 6. 8.
- Iwai Y. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. 99. 12293-12297.
- Garon E.B. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015. 372. 2018-2028.
- Ding L., Chen F. Predicting tumor response to PD-1 blockade. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381. 477-479.
- Rosenberg J. E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016. 387. 1909-1920.
- Bai R., Lv Z., Xu D., Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomarker Research.* 2020. 8(1).
- Fritz J.M., Lenardo M.J. Development of immune checkpoint therapy for cancer. *J. Exp. Med.* 2019. 216. 1244-1254.
- Nishimura H., Minato N., Nakano T., Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int. Immunol.* 1998. 10. 1563-1572.
- Kumar V. et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front. Pharmacol.* 2017. 8. 49.
- Wang P.-F. et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2017. 8. 730.
- Rauch D.A. et al. Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade. *Blood.* 2019. 134. 1406-1414.
- Champiat S. et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. 15. 748-762.
- Zhang Y. et al. Hijacking antibody-induced CTLA-4 lysosomal degradation for safer and more effective cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2019. 29. 609-627.
- Riley R.S., June C.H., Langer R., Mitchell M.J. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2019. 18. 175-196.
- Gide T.N., Quek C., Menzies A.M., Tasker A.T., Shang P., Holst J., et al. Distinct Immune Cell Populations Define Response to Anti-PD-1 Monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 Combined Therapy. *Cancer Cell.* 2019. 35(2). 238-255.
- Southam C.M., Brunschwig A., Levin A.G., Dizon Q.S. Effect of leukocytes on transplantability of human cancer. *Cancer.* 1966. 19. 1743-1753.
- Weiden P.L. et al. Antileukemic effect of graft-versus host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* 1979. 300. 1068-1073.
- Luca Gattinoni et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8+ T cells. *J. Exp. Med.* 2005. 7. 907-912.
- Rosenberg S.A. et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2011. 17. 4550-4557.
- Garrido F., Aptsiauri N., Doorduijn E.M., Garcia Lora A.M., van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 2016. 39. 44-51.
- Eyquem J. et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature.* 2017. 543. 113-117.
- Brentjens R.J. et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.* 2013. 5. 177ra138.
- Park J.H. et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018. 378. 449-459.



38. Fry T.J. et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat. Med.* 2018. 24. 20-28.

39. Majzner R.G. et al. CAR T cells targeting B7-H3, a pan-cancer antigen, demonstrate potent preclinical activity against pediatric solid tumors and brain tumors. *Clin. Cancer Res.* 2019. 25. 2560-2574.

40. Lynn R.C. et al. c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance. *Nature.* 2019. 576. 293-300.

41. Giavridis T. et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat. Med.* 2018. 24. 731-738.

42. Hernandez I., Prasad V., Gellad W.F. Total costs of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *JAMA Oncol.* 2018. 4. 994-996.

43. Conley M.E. et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. 27. 199-227.

44. Vormittag P., Gunn R., Ghorashian S., Veraitch F.S. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018. 53. 164-181.

Отримано/Received 19.07.2021

Рецензовано/Revised 27.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2021 ■

O.Yu. Nikolaeva, R.V. Liubota, O.S. Zotov, R.I. Vereshchako  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Cancer immunotherapy: current opportunities and perspectives

**Abstract.** Cancer immunotherapy is a relatively new and promising method of treating neoplasms. Understanding the antigen-directed cytotoxicity of T-lymphocytes has become one of the central directions in involving the immune system in the fight against cancer. Basic research in this area has led to the invention of checkpoint inhibitors, adoptive T-cell therapy, and cancer vaccines. Cytokines can enhance the action of T-lymphocytes for their ability to directly stimulate effector and stromal cells in tumor focus and enhance recognition of tumor cells by cytotoxic effector cells. They were the first in cancer immunotherapy and remain relevant to this day. Today, immunotherapy is an effective treatment for most malignant tumors, including melanoma, non-small cell lung cancer, liver, stomach, bladder, cervical can-

cer, some types of breast cancer, lymphoma, etc. However, immunotherapy of some malignant tumors is ineffective, therefore, the development of new and improvement of existing immunotherapy agents is actively underway, and there is a hope that the indications for its use will expand. For this purpose, this review discusses the principles of action of various classes of immunotherapeutic anticancer agents, namely cytokines, immune checkpoint inhibitors, and adoptive T-cell therapy. The work highlights their indications, efficacy and toxicity from the use of each class of drugs, as well as the prospects for the development of immunotherapeutic anticancer drugs.

**Keywords:** cancer immunotherapy; cytokines; immune checkpoint inhibitors; adoptive T-cell therapy; review

# 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](mailto: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 англійському 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 англійських 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](http://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](http://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. Ялут. — 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
<b>Терапія, сімейна медицина</b>		
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

<b>T01277</b>	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	<b>380,00</b>
<b>T01265</b>	Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	<b>380,00</b>
<b>T01282</b>	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Воро-ненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 130 с.	<b>220,00</b>
<b>T01272</b>	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Воро-ненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 288 с.	<b>180,00</b>
<b>T01267</b>	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозу-ля І.С. — 122 с.	<b>180,00</b>
<b>T01280</b>	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Риков С.О. — 258 с.	<b>350,00</b>
<b>T01273</b>	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губсь-кий Ю.І., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 208 с.	<b>180,00</b>
<b>T01264</b>	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	<b>230,00</b>
<b>T01278</b>	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	<b>180,00</b>
<b>T01271</b>	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шеке-ра О.Г., Воро-ненко Ю.В. — 208 с.	<b>180,00</b>
<b>T01274</b>	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 414 с.	<b>380,00</b>
<b>T01269</b>	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 166 с.	<b>180,00</b>
<b>T01113</b>	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	<b>100,00</b>
<b>T01229</b>	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психо-терапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	<b>400,00</b>
<b>T01195</b>	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	<b>564,00</b>
<b>T01126</b>	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.	<b>100,00</b>
<b>T01103</b>	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновь-ев. — 128 с.	<b>50,00</b>
<b>T01203</b>	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	<b>300,00</b>
<b>T01202</b>	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	<b>400,00</b>
<b>T01205</b>	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	<b>124,00</b>
<b>T01026</b>	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	<b>61,00</b>
<b>T01232</b>	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	<b>100,00</b>
<b>T01104</b>	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	<b>173,00</b>
<b>T01175</b>	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Збо-ровский А.Б., Зборовская И.А.	<b>460,00</b>
<b>T01130</b>	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.	<b>135,00</b>
<b>T01062</b>	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	<b>304,00</b>
<b>T01131</b>	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	<b>351,00</b>
<b>T01132</b>	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	<b>466,00</b>
<b>T01040</b>	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	<b>668,00</b>
<b>T01201</b>	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	<b>454,00</b>
<b>T01055</b>	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухи-на, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	<b>429,00</b>

<b>T01056</b>	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	<b>429,00</b>
<b>T01194</b>	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	<b>335,00</b>
<b>T01275</b>	Гиперчувствительность к лекарственным препаратам / Кайдашев И.П. — 288 с.	<b>180,00</b>
<b>T01133</b>	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	<b>459,00</b>
<b>T01080</b>	Депрессии и неврозы в общей медицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи. / М.Б. Никишова. — 136 с.	<b>62,00</b>
<b>T01263</b>	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	<b>220,00</b>
<b>T01246</b>	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	<b>220,00</b>
<b>T01142</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	<b>104,00</b>
<b>T01216</b>	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачшин В.С. — 131 с.	<b>100,00</b>
<b>T01060</b>	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	<b>135,00</b>
<b>T01172</b>	Клинический диагноз: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 224 с.	<b>358,00</b>
<b>T01164</b>	Клінічна гепатологія: Навчальний посібник / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — 424 с.	<b>100,00</b>
<b>T01146</b>	Лекарственные средства в практике врача (2-е изд., перераб. и доп.) / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. — 994 с.	<b>549,00</b>
<b>T01147</b>	Лечение болезней внутренних органов: Т.1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения (2-е изд., перераб. и доп.) / А.Н. О कोरोков. — 548 с.	<b>104,00</b>
<b>T01158</b>	Медицинская реабилитация. Книга 1 / Боголюбов В.М.	<b>169,00</b>
<b>T01160</b>	Медицинская реабилитация. Книга 3 / Боголюбов В.М.	<b>169,00</b>
<b>T01244</b>	Миастения и врожденные миастенические синдромы / Б.В. Агафонов. — 224 с.	<b>290,00</b>
<b>T01206</b>	Миастения и миастенические синдромы: руководство / Санадзе А.Г. — 256 с.	<b>343,00</b>
<b>T01219</b>	Непосредственное исследование больного / Гребенев А.Л. — 176 с.	<b>112,00</b>
<b>T01070</b>	Общая врачебная практика по Джону Нобелю / Под ред. Дж. Нобеля.	<b>1546,00</b>
<b>T01221</b>	Общая врачебная практика: руководство. В 2 томах. Том 1 / Под ред. И.Н.Денисова. — 976 с.	<b>1320,00</b>
<b>T01242</b>	Організаційні основи загальної практики - сімейної медицини / Г.С.Черешнюк, Л.В.Черешнюк. — 144 с.	<b>70,00</b>
<b>T01121</b>	Основы внутренней медицины. Том 1. Пособие для студентов / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 640 с.	<b>243,00</b>
<b>T01120</b>	Основы внутренней медицины. Том 2. Пособие для студентов / А.Г. Передерій, С.М. Ткач. — 784 с.	<b>259,00</b>
<b>T01052</b>	Отечный синдром: клиническая картина, дифференциальная диагностика, лечение / Г.Ю. Суворова. — 224 с.	<b>117,00</b>
<b>T01156</b>	Патология внутренних органов и беременность: Учебное пособие для врачей-терапевтов и врачей общей практики / Под ред. Б.А. Реброва. — 324 с.	<b>200,00</b>
<b>T01032</b>	Патология внутренних органов при травме в терапевтической клинике / А.Ф. Шепеленко. — 336 с.	<b>129,00</b>
<b>T01107</b>	Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.М. Никифорова. — 304 с.	<b>100,00</b>
<b>T01189</b>	Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С.М. Черенько. — 148 с.	<b>148,00</b>
<b>T01192</b>	Перечитывая С.П. Боткина. Избранные лекции по внутренним болезням / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 96 с.	<b>149,00</b>

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»  
на сайті: [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**





## СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

**БУКВАМЕД**  
медичинская литература

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

[www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26



«Аксiмед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55