

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

Том 4, № 3-4, 2021

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 4, № 3-4, 2021



www.mif-ua.com

3-4

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

ФЕСГО®

Roche

- Комбінація препаратів Пер'єта® та Герцептин® у фіксованій дозі для підшкірного введення в одному флаконі
- Ефективне лікування HER2-позитивного раку грудної залози¹
- Тривалість введення препарату – від 5 до 8 хвилин

Коротка ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЕСГО

Діюча речовина: pertuzumab / trastuzumab / hyaluronidase (rHuPH20); 1 флакон містить пертузумабу 600 мг, трастузумабу 600 мг та рекомбінантної гіалуронідази людини (rHuPH20) 20000 ОД в 10 мл; 1 флакон містить пертузумабу 1200 мг, трастузумабу 600 мг та рекомбінантної гіалуронідази людини (rHuPH20) 30000 ОД в 15 мл. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Комбіновані антинеопластичні препарати. Код АТХ L01X Y02. Показання. Ранній рак молочної залози (РРМЗ). Лікарський засіб Фесго показаний для застосування у комбінації з хіміотерапією для: неoad'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцеворозповсюдженим запальним або раннім раком молочної залози (> 2 см у діаметрі або з ураженням лімфатичних вузлів) як частини повного режиму лікування раннього раку молочної залози; ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву. Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ). Лікарський засіб Фесго показаний для застосування у комбінації з доцетакселом для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Протипоказання. Лікарський засіб Фесго протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до пертузумабу, трастузумабу, гіалуронідази або будь-яких допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Відбір пацієнтів. Пацієнтів для лікування обирають на підставі гіперекспресії білка HER2 або ампліфікації гена HER2 у зразках пухлини. Оцінку гіперекспресії білка HER2 і ампліфікації гена HER2 необхідно здійснювати в лабораторіях із продемонстрованою кваліфікацією за допомогою спеціальних тестів для раку молочної залози, наприклад як ті, що схвалені FDA. Лікарський засіб Фесго слід вводити лише підшкірно в стегно. Не вводити препарат внутрішньовенно! Слід спостерігати за пацієнтами протягом щонайменше 30 хвилин після початкової дози препарату Фесго та протягом 15 хвилин після введення кожної підтримувальної дози Фесго щодо ознак чи симптомів гіперчутливості або реакцій, пов'язаних із введенням. Препарати для лікування таких реакцій, а також обладнання для реанімації та інтенсивної терапії повинні бути доступними для негайного використання (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендовані дози та схеми. Початкова доза – 1200 мг пертузумабу, 600 мг трастузумабу і 3000 одиниць гіалуронідази в 15 мл. Вводити підшкірно протягом близько 8 хвилин. Підтримувальна доза – 600 мг пертузумабу, 600 мг трастузумабу і 2000 одиниць гіалуронідази в 10 мл. Вводити підшкірно протягом близько 5 хвилин. Коригування дози препарату Фесго залежно від маси тіла пацієнта або супутнього режиму хіміотерапії не потрібне. Пацієнти, які на даний час отримують пертузумаб і трастузумаб внутрішньовенно, можуть бути переведені на лікування препаратом Фесго. Неoad'ювантне лікування раку молочної залози. Лікарський засіб Фесго вводять кожні 3 тижні протягом 3-6 циклів як частину режиму лікування раннього раку молочної залози. Після хірургічного лікування пацієнтам слід продовжувати отримувати препарат Фесго до завершення лікування протягом 1 року (до 18 циклів) або до розвитку рецидиву захворювання чи некерованої токсичності, залежно від того, що відбудеться раніше, в якості частини повного режиму лікування раннього раку молочної залози. Ад'ювантне лікування раку молочної залози. Лікарський засіб Фесго вводять кожні 3 тижні протягом 1 року загалом (до 18 циклів) або до розвитку рецидиву захворювання чи неприйнятної токсичності, залежно від того, що відбудеться раніше, як частину повного режиму лікування раннього раку молочної залози, включаючи стандартну хіміотерапію на основі антрацикліну та/або таксану. Лікування препаратом Фесго слід розпочинати в день 1 першого циклу, що містить таксан. Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ). При застосуванні разом із препаратом Фесго рекомендована початкова доза доцетакселу становить 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії. Доза може бути підвищена до 100 мг/м² кожні 3 тижні, якщо початкова доза добре переноситься. Препарат Фесго необхідно застосовувати до прогресування захворювання або некерованої токсичності, залежно від того, що відбудеться раніше. Передозування. Дані відсутні. Побічні реакції. Кардіоміопатія, ембріофетальна токсичність, легенева токсичність, загострення нейтропенії, індукованої хіміотерапією, реакції гіперчутливості та реакції в місці введення обговорюються детальніше в розділі «Особливості застосування». Термін придатності. 18 місяців. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. Пертузумаб 600 мг, трастузумаб 600 мг та рекомбінантна гіалуронідаза людини (rHuPH20) 20000 ОД в 10 мл: флакон об'ємом 15 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас I), укрупнений бутылкаучуковою пробкою (ламінованою фтор-каучуковою плівкою) та обтиснений алюмінієвим ковпачком з пластиковим диском типу «flip-off» оранжевого кольору. По 1 флакону у картонній коробці. Пертузумаб 1200 мг, трастузумаб 600 мг та рекомбінантна гіалуронідаза людини (rHuPH20) 30000 ОД в 15 мл: флакон об'ємом 20 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас I), укрупнений бутылкаучуковою пробкою (ламінованою фтор-каучуковою плівкою) та обтиснений алюмінієвим ковпачком з пластиковим диском типу «flip-off» холодного зеленого кольору. По 1 флакону у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Вурмісверг, 4303 Кайсерсгауґ, Швейцарія. Дата останнього перегляду. 24.09.2020.

Інформація наведена в скороченому вигляді.
Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фесго, затвердженою Наказом МОЗ України № 2184 від 24.09.2020.

Ресстраційне посвідчення № UA/18355/01/01, UA/18355/01/02.

1. Antoinette R Tan, Seock-Ah Im et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 85-97.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розповсюдження / демонстрації / використання в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики. Увага! У разі настання вагітності під час лікування фіксованою дозою пертузумабу та трастузумабу для підшкірного введення (Фесго) або протягом 7 місяців після останньої дози просимо вас негайно повідомити про це в групу безпеки лікарських засобів «Рош Україна» на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com.

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

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, № 3–4, 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, № 3–4, 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@gmail.com
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською 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. 10,23
Зам. 2021-ро-10-11. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

www.mif-ua.com

http://oncology.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор Зотов Олексій Сергійович —

к.м.н., доцент кафедри онкології,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Редакційна колегія

Зуб Валерій Олексійович — к.м.н., голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, м. Київ, 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 Instituto 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 частково 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

Tuna Onal, Mustafa Oztatlici, Melike Ozgul-Onal, Hülya Birinci, Mahmud Kemal Ozbilgin, Vissun Sevinç Inan

Рапаміцин знижує експресію рецепторів гіалуронану в клітинних лініях раку молочної залози MCF-7 та MDA-MB-231..... 5

Tuna Onal, Mustafa Oztatlici, Melike Ozgul-Onal, Hülya Birinci, Mahmud Kemal Ozbilgin, Vissun Sevinç Inan

Rapamycin decreases the expression of hyaluronan receptors in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines 5

Лікарю, що практикує

Practicing Physician

Чистик Т.

Сучасні методи діагностики та лікування онкологічних захворювань (за матеріалами фахової школи «UkraineOncoGlobal — 2021. Session 9»)..... 11

T. Chistyk

Modern methods of cancer diagnosis and treatment (according to the vocational school “UkraineOncoGlobal — 2021. Session 9”) 11

Чистик Т.

Медикаментозна протипухлинна терапія з точки зору безпеки пацієнтів і персоналу 31

T. Chistyk

Anticancer drug therapy in terms of patient and staff safety 31

Гловацька К.Д.

Метастатичний тричі негативний рак молочної залози: глухий кут чи перманентний стимул наукового пошуку в клінічній онкології? (Наукове есе) 35

K.D. Hlovatska

Metastatic triple-negative breast cancer: a dead end or a permanent stimulus for scientific research in clinical oncology? (Scientific essay) 35

Чистик Т.

Стандарти діагностики та лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози 42

T. Chistyk

Standards for diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas 42

Чистик Т.

Оптимальні підходи до лікування пацієнок з раннім HER2-позитивним раком молочної залози високого ризику ... 46

T. Chistyk

Optimal approaches to the treatment of patients with early HER2-positive high-risk breast cancer 46

Огляд

Review

*C. Kurtman, I. Sokur, O. Martsenius,
T. Nesterenko, M.K. Ozbilgin*

Радіаційно-індукована автофагія може
оберігати пухлинні клітини від ушкоджень
або спричиняти їх апоптоз 50

*C. Kurtman, I. Sokur, O. Martsenius,
T. Nesterenko, M.K. Ozbilgin*

The radiation-induced
autophagy may save cancer
or cause apoptosis..... 50

*Павлушенко М.В., Любота Р.В., Верещачо Р.І.,
Зотов О.С., Анікусько М.Ф.,
Любота І.І., Вакуленко Г.О.*

Вплив об'єму лікувального закладу
та навантаження хірурга на результати
лікування хворих на рак грудної залози,
рак легені, колоректальний рак та рак
шийки матки 58

*M.V. Pavlushenko, R.V. Liubota,
R.I. Vereshchako, O.S. Zotov, M.F. Anikusko,
I.I. Liubota, H.O. Vakulenko*

The impact of health-care centers
capacity and surgical workload
on the treatment results in patients
with breast cancer, lung cancer,
colorectal cancer and cervical cancer 58

Теміров Е.Е., Вакуленко Г.О.

Особливості ведення онкологічних
пацієнтів під час пандемії коронавірусної
інфекції COVID-19 (огляд літератури) 75

E.E. Temirov, H.O. Vakulenko

Features of the management
of cancer patients during a pandemic
of COVID-19 infection (literature review) 75

Вибрані тези щорічного конгресу
Американського товариства
клінічної онкології
(2021 ASCO Annual Meeting)..... 79

Selected abstracts
of the 2021 American Society
of Clinical Oncology
Annual Meeting..... 79

Вимоги до оформлення статей..... 83

Requirements for the articles..... 83

Медична книга 85

Medical book 85

UDC 616-006.611-69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.3-4.2021.250854>

Tuna Onal¹, Mustafa Oztatlici¹, Melike Ozgul-Onal², Hülya Birinci³, Mahmud Kemal Ozbilgin¹, Vissun Sevinç Inan⁴

¹Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Manisa, Turkey

²Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Mugla, Turkey

³Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Gaziantep, Turkey

⁴Izmir Economy University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Izmir, Turkey

Rapamycin decreases the expression of hyaluronan receptors in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines

Abstract. Background. Hyaluronan receptors play a role in various types of cancer. However, the changes occurring in CD44 and RHAMM after rapamycin administration are waiting to be explained. We aimed to investigate the changes in the hyaluronic acid receptors CD44 and RHAMM after rapamycin was administered in MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. **Materials and methods.** MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines were cultured under standard conditions. The cell lines were stained with primary antibodies of CD44 and RHAMM to show the proteins. The H-score values were determined by the intensity of immunoreactivity. QRT-PCR was used to detect the expression of CD44 and RHAMM. **Results.** In the MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines, the immunoreactivity of CD44 and RHAMM decreased at the 24th hour after rapamycin administration compared to the control group. According to the qRT-PCR results, the expression of CD44 ($p < 0.033$), and RHAMM ($p < 0.0002$) decreased in the rapamycin group compared to the control group. **Conclusions.** Rapamycin reduced the effect of hyaluronan receptors on breast cancer cell lines. Thus, the importance of the extracellular matrix in breast cancer has emerged once again.

Keywords: MCF-7; MDA-MB-231; breast cancer; rapamycin; hyaluronan receptors; CD44; RHAMM

Introduction

Cancer is one of the most important diseases worldwide [1]. Breast cancer is one of the most common cancer types among women and ranks second in cancer-related death [2]. MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines are used in cancer studies. It is known that the extracellular matrix plays an important role in cancer development and metastasis [3]. It is suggested that the main mechanism in the development of metastasis is the disruption of the intercellular relationships of cancer cells. Destabilization of cell adhesion molecules is considered to be the main responsible of changes in cancer cells [4].

CD44 is a member of the superfamily hyaluronan (HA) binding proteins (HABPs) or hyaladherins that play a role in cell adhesion, migration, invasion and survival. Also, it is a common marker for “tumor initiating cells-cancer stem cells” (CSC) in human carcinomas [5]. CD44 consists of three domains, the extracellular domain, the transmembrane domain and the intracellular domain. Also, CD44 has

two isoforms, the standard form of CD44 (CD44s) and the variants of CD44 (CD44v). The important domain in the formation of isoforms is the extracellular domain. Different variants arise due to alternative splicing occurring in the exons of this domain [6, 7].

CD44 are several variants due to alternative splicing and these variants have important role [8]. The standard form of CD44s is widely expressed in cells of different healthy tissues. CD44v is associated inflammation and various types of cancer. Also up-regulation of CD44v promotes tumor progression and metastasis [6].

Receptor for HA-mediated motility (RHAMM) also is known as CD168. RHAMM is found in the cell, including as extracellular and intracellular. Extracellular RHAMM interacts with receptor tyrosine kinases and some non-receptor tyrosine kinases. Extracellular RHAMM can regulate cellular transformation and migration depending on HA. Intracellular RHAMM also binds to a number of proteins that can regulate microtubule dynamics and centrosome

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

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

For correspondence: Tuna Onal, PhD, Research Assistant, Department of histology and embryology, Manisa Celal Bayar University, Uncubozkoy, MCBU Health Sciences Campus, Mimar Sinan Bulvari No: 173, 45030, Turkey, fax: +90 (0236) 2331466; e-mail: tunaonal_17@hotmail.com; phone: +90 (0539) 329 58 82.

structure/function through ERK1/2/MAP kinase activation, which contributes to microtubule-mediated cell polarity and cell migration [8–10]. Nuclear RHAMM also binds to the ERK1/2/MAP kinase, which mediates the activation of PAI-1 and MMP-9, which are involved in cell motility and inflammation [8, 11]. In addition, RHAMM affects microtubules, centrosomes and mitotic spindles, while it is expressed from the thymus, testis and placenta under physiological conditions, it is especially expressed from solid tumors. Also RHAMM exhibits basal motility in cancer cell lines and its hyperexpression is considered a marker of poor prognosis [4, 12].

Rapamycin is used as an mTOR inhibitor and in the downstream pathway of mTORC1, blocks p70 S6 kinase activation [13]. The mTOR pathway plays different roles of cell signaling and development [14]. It is activated in some human cancers, such as breast cancer [15]. mTORC1 is observed in numerous human cancers due to mutations in oncogenes and in tumor suppressors [16]. These mutations give cancer cells a growth advantage over normal cells [17]. To meet the needs required in proliferation, cancer cells are usually controlled by the mTORC1 pathway. Therefore, drugs targeting mTORC1 (such as rapamycin) are expected to disrupt cancer metabolism and are considered promising anti-cancer therapies [16].

In this study, we **purposed** the changes on the HA receptors CD44 and RHAMM after Rapamycin was administered in MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines, which are breast cancer cells of different molecular and biological characteristics.

Materials and Methods

Cell Culture of MCF-7 and MDA-MB-231

MCF-7 (HTB-22TM) and MDA-MB-231 (HTB-26TM) were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC) was used in this study. Cell lines were cultivated in RPMI-1640 medium (Capricorn, Germany) with 10% fetal bovine serum (FBS, Biochrom AG, Germany) 1% L-glutamine (Capricorn, Germany) and 1% Penicillin and Streptomycin (Biochrom AG, Germany) in 5% CO₂ humidity incubator at 37 °C. The cells were passaged after reaching 80% confluency and seeded into 24-well plates on sterilized cover slips.

Drug Treatment

The IC₅₀ dose of rapamycin (Rapamune, Pfizer) were determined as 1 µg/ml [18]. Both non-metastatic and metastatic cancer cell lines divided two group as control and rapamycin group. Control groups in all experiments were performed complete medium and rapamycin groups in all experiments were performed 1 µg/ml rapamycin in complete medium for 24 hours.

Immunocytochemical Staining

Cells were fixed with 4% paraformaldehyde for 30 minutes at room temperature. In order to inhibit the endogenous peroxidase activity, 3% H₂O₂ (Merck, Germany) was performed for 10 minutes at room temperature. 0.01% Triton X100 (Santa Cruz, USA) in PBS was kept on ice for 15 minutes to permeabilize the cells. Cells were blocked with the blocking solution (Invitrogen, USA) at room temperature for 1 hour. It was incubated at 4 °C overnight with CD44 (BA0321, Boster, Wuhan, China) and RHAMM (BA3380, Boster, Wuhan, China) antibodies (1 : 100 in PBS). Biotinylated secondary antibody was treated at room temperature for 30 minutes. Streptavidin was treated at room temperature for 30 minutes. The antigen antibody complex was made visible with 3,3'-diaminobenzidine. The cells were counterstained Mayer's hematoxylin. After staining cells were rinsed with deionized water and covered mounting medium. After each solution except blocking, it was washed 3 times with PBS for 5 minutes. CD44 and RHAMM expressions in the cells of each group were evaluated semiquantitatively using H-score analysis. The immunostaining intensities were categorized by the following scores: 0 (no staining), 1 (weak), 2 (moderate), and 3 (strong) [19].

qRT-PCR Analysis

Total RNA was carried out from cells using GeneMATRIX Universal RNA Purification Kit (E3598, EURx) according to the kit protocol and manufacturer's instructions. In order to determine the expression of CD44, RHAMM and GAPDH genes, cDNA synthesis was performed immediately after total RNA isolation by using NG dART RT Kit (E0801-02, EURx). qRT-PCR process from obtained cDNAs was carried out using the EvaGreen qPCR Mix Plus (Solis BioDyne, 08-24-00001). qRT-PCR was performed in triplicate for each target gene and sample on a StepOnePlusTM Real-Time PCR System (Applied Biosystems); a negative control (ddH₂O) was added for each sample. Sequences of primer pairs are shown in table 1. GAPDH gene was used as reference gene. Relative expression of target genes was evaluated according to 2^{-ΔΔCt} method [20].

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed via Graph Pad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). For H-score results, Kruskal-Wallis H test, which is a non-parametric test, performed. A value of of p < 0.001 was accepted statistically significant. For qRT-PCR results, Shapiro-Wilk test was applied. As the values showed normal distribution, H-scores and gene expressions between groups were com-

Table 1. Sequences of primers for qRT-PCR

Target Genes	Forward Primer	Reverse Primer
CD44	5'ACCTCTCATTACCCACACACG3'	5'GCAGTAACTCCAAAGGACCCA3'
RHAMM	5'GGCGTCTCCTCTATGAAGAACT3'	5'TTCCTGAGCTGCACCATGTT3'
GAPDH	5'GAGTCAACGGATTTGGTCGT3'	5'GACAAGCTTCCCGTTCTCAG3'

pared using Student t-test and the means and standard deviations were determined. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Immunohistochemical Results

In the control group of MCF-7 cells, CD44 immunoreactivity was observed moderate in the cytoplasm and strong in dividing cells (fig. 1A). It was observed that immunoreactivity was weak in the rapamycin-treated group (fig. 1B). The H-score value of rapamycin-treated group (252.000 ± 6.346) was statistically decreased compared to the control group (290.000 ± 7.454) ($p < 0.05$, $p < 0.0002$, fig. 3, table 2).

In MDA-MB-231 cells, CD44 immunoreactivity was observed weak/moderate in control group (fig. 1C). Weak immunoreactivity was observed in the rapamycin-treated group (fig. 1D). The H-score value of rapamycin-treated group (252.500 ± 4.249) was statistically decreased compared to the control group (288.000 ± 5.375) ($p < 0.0009$, fig. 3, table 2).

In MCF-7 cells, RHAMM immunoreactivity was observed moderate in control group (fig. 2A). The immunoreactivity of rapamycin-treated group was weak (fig. 2B). The H-score value of rapamycin-treated group (223.000 ± 7.149) was statistically decreased compared to the control group (322.500 ± 5.401) ($p < 0.0013$, fig. 3, table 2).

In control group of MDA-MB-231 cells, RHAMM immunoreactivity was moderate in cytoplasm and nucleus (fig. 2C). It was observed that immunoreactivity was weak in cytoplasm but strong in nucleus in rapamycin treated group

(fig. 2D). The H-score value of rapamycin-treated group (194.50 ± 11.41) was statistically decreased compared to control group (238.00 ± 11.11) ($p < 0.0013$, fig. 3, table 2).

qRT-PCR Results

According to the qRT-PCR results, rapamycin treatment was lead to decrease of CD44 expression in MCF-7 cells approximately $1.370 \pm 0,039$ fold and in MDA-MB-231 cells $1.410 \pm 0,048$ fold compared to control groups ($p < 0.05$). RHAMM expressions in MCF-7 and MDA-MB-231 cells were also decreased rapamycin treated groups compared to control groups ($1.81 \pm 0,13$ and $1.310 \pm 0,045$ fold, respectively, $p < 0.05$, fig. 4).

Discussion

In this study, we evaluated the changes in the expression levels of CD44 and RHAMM at the 24th hour with immunocytochemical and qRT-PCR methods after rapamycin administration. We found that the expression of CD44 and RHAMM in MCF-7 and MDA-MB-231 cells decreased both immunohistochemically and by qRT-PCR. The activation of MTOR complexes will give tumors a great growth advantage with mutations, increased protein synthesis and increased inhibition of autophagy. This situation provides an advantage for cancer cells to selectively progress and proliferate compared to normal cells. mTOR expression is associated poor prognosis in breast cancer [21]. Although rapamycin is known to inhibit the selective mTORC1 inhibitor and their downstream effectors, it also indirectly inhibits mTORC2 in long-term use [22]. In our results, the reduction of CD44 and RHAMM expression in both MCF-7 and MDA-MB-231

Table 2. H-score values of immunohistochemistry results

Parameter	Control MCF-7	Rapamycin MCF-7	Control MDA-MB-231	Rapamycin MDA-MB-231
CD44	290.00 ± 7.45	252.00 ± 6.34	288.00 ± 5.37	252.50 ± 4.24
RHAMM	322.5 ± 5.4	238.0 ± 11.1	223.00 ± 7.14	194.50 ± 11.41

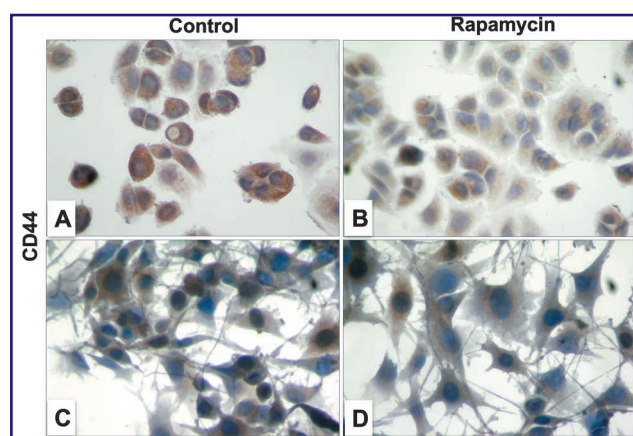


Figure 1. Images of CD44 immunoreactivity in MCF-7 (A, B) cells and MDA-MB-231 cells (C, D). CD44 immunoreactivity of MCF-7 cells were observed moderate and MDA-MB-231 cells were observed weak/moderate in the control group (A, C) and weak immunoreactivity both cells in the Rapamycin-treated group (B-D). Magnification: $\times 400$

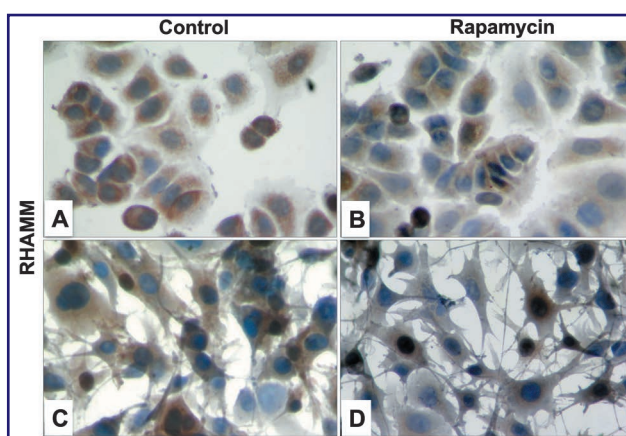


Figure 2. Images of RHAMM immunoreactivity in MCF-7 cells and MDA-MB-231 cells (A-D). RHAMM immunoreactivity of MCF-7 cells and MDA-MB-231 cells were observed moderate in the control group (A-C) and weak in cytoplasm, strong in nucleus in the Rapamycin treated group (B-D). Magnification: $\times 400$

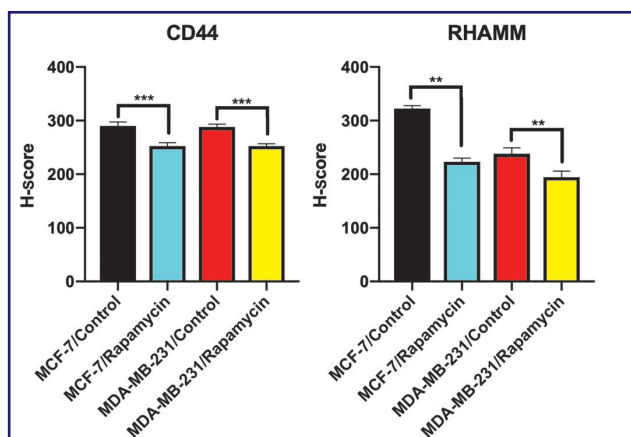


Figure 3. H-score evaluation of CD44 and RHAMM expressions of MCF-7 and MDA-MB breast cancer cell lines

cells at 24 hours is initially positive, but it is controversial that the same effect will be seen in rapamycin applications for 48 hours and longer. As a matter of fact, studies have shown that long-term rapamycin use causes increased expression of AKT in upstream signal activation of mTOR and increased use of mTORC2 signaling pathway [18, 22]. It suggests that this increase will only increase the expression levels of other survival pathways in the AKT activation related pathways, in addition to the greater use of the mTORC2 pathway. In order to prevent such increases, the long-term effects of rapamycin with different drugs and/or inhibitors that may affect mTORC2 and different survival pathways should be studied. CD44 is highly expressed in many cancers and regulates metastasis that is a cell surface adhesion receptor. Its interaction with appropriate extracellular matrix ligands supports the migration and invasion processes in metastasis [23]. The gene expression and protein expression of CD44 decreased in MCF-7 and MDA-MB-231 cells. The decrease in CD44 suggested that it decreased the motility of the cells in both cell lines. As a matter of fact, it has been reported that there are different variants of CD44 and that CD44v5, CD44v6, CD44v8-10 from these variants show different expression in breast cancer [6]. In addition, Afify et al. indicated that CD44s and CD44v6 play a role in breast cancer cell adhesion, motility and invasion through their interaction with Hyaluronic acid (HA). They reported that antibodies against different epitopes on CD44 can mediate different functional effects for breast cancer cells and be used to inhibit migration and invasion of breast cancer cells *in vivo* [24]. Analysis of gain and loss of function for CD44v6 in MCF-7 cells demonstrated that overexpression of CD44v6 increased the endogenous invasive capacity of activated epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and attenuated its response to endocrine therapy. Thus, a relationship was found between suppression of CD44v6 and decreased invasive capacity in endocrine-resistant breast cancer cells [25, 26]. Also, Bai et al. suggested that CD44/PI3K/AKT/mTOR pathway may be a treatment target in triggering apoptosis of MDA MB-231 cells [27].

RHAMM is increased in several type of cancers. It play a role in maintaining the stability of the mitotic spindle [28] and promoting cell motility and invasiveness [4]. We found

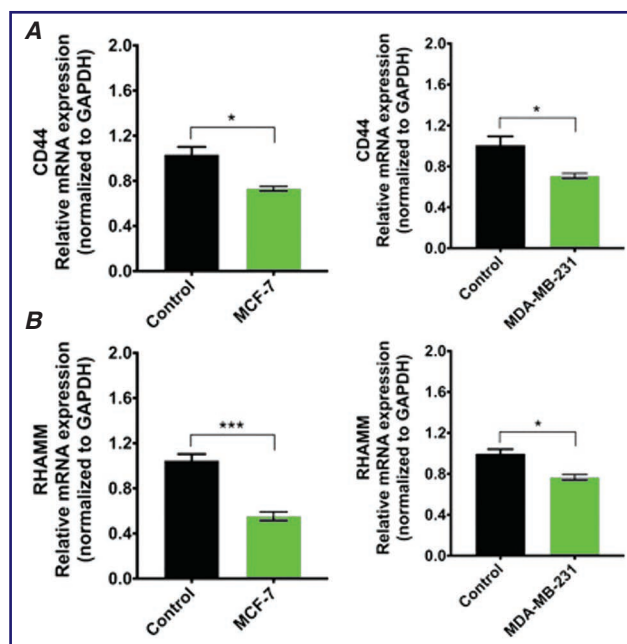


Figure 4. Relative CD44 (A) and RHAMM (B) expressions in all groups. Shapiro-Wilk test and Student t-test were used for statistical analysis
Notes: * — $p < 0.033$; *** — $p < 0.0002$.

that RHAMM decreased at the 24th hour of rapamycin administration in both cell lines. This result suggests that rapamycin effectively suppresses the ability of cancer cells to invade through RHAMM for a short time. Also Wang et al. showed that cell motility decreased with RHAMM knockdown in their study [29]. In another study, the mevalonate and Hippo pathways that regulate the cancer metastasis of RHAMM have been revealed and the suppression of RHAMM will also prevent this activation [30]. Schütze et al. notified that the detection of splicing variants of RHAMM in relation to the P53 mutation status is important in determining the sensitivity to radiotherapy in breast cancer cell lines [31]. This study is important in terms of invasion, cell motility and metastasis in splice variants apart from evaluating RHAMM as pan. Knowing different variants of RHAMM and their different expression in different breast cancer cell lines will cause changes in the treatments to be applied. In the light of the studies and our study, it was thought that RHAMM is an important marker in breast cancer, and suppression of RHAMM will contribute positively to the treatment to be applied.

Conclusions

As a result, our study showed that expressions of CD44 and RHAMM decreased in non-metastatic and metastatic cell lines at the 24th hour of Rapamycin administration. In addition, examining the variants of CD44 and RHAMM suggested that more effective treatment options could be created in the personalized treatment of breast cancer.

References

1. Barzaman K., Karami J., Zarei Z., Hosseinzadeh A., Kazemi M.H., Moradi-Kalbolandi S., Safari E., Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International*

- Immunopharmacology*. 2020 Jul. 84. 106535. doi: 10.1016/j.inimp.2020.106535. Epub 2020, Apr 29. PMID: 32361569.
2. 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 May. 71(3). 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021, Feb 4. PMID: 33538338.
 3. Herrera-Gayol A., Jothy S. *Effects of hyaluronan on the invasive properties of human breast cancer cells in vitro*. *Int. J. Exp. Pathol.* 2001 Jun. 82(3). 193-200. doi: 10.1046/j.1365-2613.2001.iep0082-0193-x. PMID: 11488992; PMCID: PMC2517708.
 4. Hamilton S.R., Fard S.F., Paiwand F.F., Tolg C., Veisoh M., Wang C., McCarthy J.B., Bissell M.J., Koropatnick J., Turley E.A. *The hyaluronan receptors CD44 and RHAMM (CD168) form complexes with ERK1,2 that sustain high basal motility in breast cancer cells*. *J. Biol. Chem.* 2007, Jun 1. 282(22). 16667-16680. doi: 10.1074/jbc.M702078200. Epub 2007, Mar 28. PMID: 17392272; PMCID: PMC2949353.
 5. Toole B.P. *Hyaluronan-CD44 Interactions in Cancer: Paradoxes and Possibilities*. *Clin. Cancer Res.* 2009, Dec 15. 15(24). 7462-7468. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0479. PMID: 20008845; PMCID: PMC2796593.
 6. Al-Othman N., Alhendy A., Ihaisha M., Barahmeh M., Alqaraleh M., Al-Momany B.Z. *Role of CD44 in breast cancer*. *Breast Dis.* 2020. 39(1). 1-13. doi: 10.3233/BD-190409. PMID: 31839599.
 7. Carvalho A.M., Soares da Costa D., Paulo P.M.R., Reis R.L., Pashkuleva I. *Co-localization and crosstalk between CD44 and RHAMM depend on hyaluronan presentation*. *Acta Biomater.* 2021, Jan 1. 119. 114-124. doi: 10.1016/j.actbio.2020.10.024. Epub 2020, Oct 20. PMID: 33091625.
 8. Misra S., Hascall V.C., Markwald R.R., Ghatak S. *Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer*. *Front. Immunol.* 2015, May 6. 6. 201. doi: 10.3389/fimmu.2015.00201. PMID: 25999946; PMCID: PMC4422082.
 9. Turley E.A. *Hyaluronan and cell locomotion*. *Cancer Metastasis Rev.* 1992 Mar. 11(1). 21-30. doi: 10.1007/BF00047600. PMID: 1380898.
 10. Maxwell C.A., McCarthy J., Turley E. *Cell-surface and mitotic-spindle RHAMM: moonlighting or dual oncogenic functions?* *J. Cell. Sci.* 2008, Apr 1. 121(Pt 7). 925-932. doi: 10.1242/jcs.022038. PMID: 18354082.
 11. Tolg C., McCarthy J.B., Yazdani A., Turley E.A. *Hyaluronan and RHAMM in wound repair and the "cancerization" of stromal tissues*. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014. 103923. doi: 10.1155/2014/103923. Epub 2014, Aug 4. PMID: 25157350; PMCID: PMC4137499.
 12. Korkes F., de Castro M.G., de Cassio Zequi S., Nardi L., Del Giglio A., de Lima Pompeo A.C. *Hyaluronan-mediated motility receptor (RHAMM) immunohistochemical expression and androgen deprivation in normal peritumoral, hyperplastic and neoplastic prostate tissue*. *BJU Int.* 2014 May. 113(5). 822-829. doi: 10.1111/bju.12339. Epub 2013, Oct 31. PMID: 24053431.
 13. Du W., Gerald D., Perruzzi C.A., Rodriguez-Waitkus P., Enayati L., Krishnan B., Edmonds J., Hochman M.L., Lev D.C., Phung T.L. *Vascular tumors have increased p70 S6-kinase activation and are inhibited by topical rapamycin*. *Lab. Invest.* 2013 Oct. 93(10). 1115-1127. doi: 10.1038/labinvest.2013.98. Epub 2013, Aug 12. PMID: 23938603.
 14. Ge Y., Chen J. *Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling network in skeletal myogenesis*. *J. Biol. Chem.* 2012, Dec 21. 287(52). 43928-35. doi: 10.1074/jbc.R112.406942. Epub 2012, Oct 31. PMID: 23115234; PMCID: PMC3527976.
 15. LoRusso P.M. *Mammalian target of rapamycin as a rational therapeutic target for breast cancer treatment*. *Oncology.* 2013. 84(1). 43-56. doi: 10.1159/000343063. Epub 2012, Oct 30. PMID: 23128843.
 16. Li J., Kim S.G., Blenis J. *Rapamycin: one drug, many effects*. *Cell. Metab.* 2014, Mar 4. 19(3). 373-379. doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.001. Epub 2014, Feb 6. PMID: 24508508; PMCID: PMC3972801.
 17. Menon S., Manning B.D. *Common corruption of the mTOR signaling network in human tumors*. *Oncogene.* 2008 Dec. 27. Suppl. 2 (02). 43-51. doi: 10.1038/onc.2009.352. PMID: 19956179; PMCID: PMC3752670.
 18. Ekizceli G., Uluer E.T., Inan S. *Investigation of the effects of rapamycin on the mTOR pathway and apoptosis in metastatic and non-metastatic human breast cancer cell lines*. *Bratisl. Lek. Listy.* 2020. 121(4). 308-315. doi: 10.4149/BLL_2020_049. PMID: 32356448.
 19. Firat F., Özgül M., Türköz Uluer E., Inan S. *Effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on angiogenesis, apoptosis and oxidative stress in various cancer cell lines*. *Biotech. Histochem.* 2019 Oct. 94(7). 491-497. doi: 10.1080/10520295.2019.1589574. Epub 2019, Apr 17. PMID: 30991851.
 20. Ozdemir A.T., Oztatlici M., Ozgul-Ozdemir R.B., Cakir B., Ozbilgin K., Dariverenli E., Kirmaz C. *The effects of preconditioning with IFN- γ , IL-4, and IL-10 on costimulatory ligand expressions of mesenchymal stem cells*. *Int. J. Med. Biochem.* 2021. 4(2). 121-130. doi: 10.14744/ijmb.2021.77487.
 21. Hare S.H., Harvey A.J. *mTOR function and therapeutic targeting in breast cancer*. *Am. J. Cancer Res.* 2017, Mar 1. 7(3). 383-404. PMID: 28400999; PMCID: PMC5385631.
 22. Sun S.Y., Rosenberg L.M., Wang X., Zhou Z., Yue P., Fu H., Khuri F.R. *Activation of Akt and eIF4E survival pathways by rapamycin-mediated mammalian target of rapamycin inhibition*. *Cancer Res.* 2005, Aug 15. 65(16). 7052-7058. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0917. PMID: 16103051.
 23. Senbanjo L.T., Chellaiah M.A. *CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells*. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2017, Mar 7. 5. 18. doi: 10.3389/fcell.2017.00018. PMID: 28326306; PMCID: PMC5339222.
 24. Afify A., Purnell P., Nguyen L. *Role of CD44s and CD44v6 on human breast cancer cell adhesion, migration, and invasion*. *Exp. Mol. Pathol.* 2009 Apr. 86(2). 95-100. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.12.003. Epub 2009, Jan 6. PMID: 19167378.
 25. Bellerby R., Smith C., Kyme S., Gee J., Güntherth U., Green A., Rakha E., Barrett-Lee P., Hiscox S. *Overexpression of Specific CD44 Isoforms Is Associated with Aggressive Cell Features in Acquired Endocrine Resistance*. *Front. Oncol.* 2016, Jun 20. 6. 145. doi: 10.3389/fonc.2016.00145. PMID: 27379207; PMCID: PMC4913094.
 26. Chen C., Zhao S., Karnad A., Freeman J.W. *The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications*. *J. Hematol. Oncol.* 2018, May 10. 11(1). 64. doi: 10.1186/s13045-018-0605-5. PMID: 29747682; PMCID: PMC5946470.
 27. Bai J., Chen W.B., Zhang X.Y., Kang X.N., Jin L.J., Zhang H., Wang Z.Y. *HIF-2 regulates CD44 to promote cancer stem cell activation in triple-negative breast cancer via PI3K/AKT/mTOR signaling*. *World J Stem Cells.* 2020, Jan 26. 12(1). 87-99. doi: 10.4252/wjsc.v12.i1.87. PMID: 32110277; PMCID: PMC7031759.

28. Chen H., Mohan P., Jiang J., Nemirovsky O., He D., Fleisch M.C., Niederacher D., Pilarski L.M., Lim C.J., Maxwell C.A. Spatial regulation of Aurora A activity during mitotic spindle assembly requires RHAMM to correctly localize TPX2. *Cell Cycle*. 2014. 13(14). 2248-2261. doi: 10.4161/cc.29270. Epub 2014, May 29. PMID: 24875404; PMCID: PMC4111680.

29. Wang J., Li D., Shen W., Sun W., Gao R., Jiang P., Wang L., Liu Y., Chen Y., Zhou W., Wang R., Xiang R., Stupack D., Luo N. RHAMM inhibits cell migration via the AKT/GSK3 β /Snail axis in luminal A subtype breast cancer. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2020 Sep. 303(9). 2344-2356. doi: 10.1002/ar.24321. Epub 2019, Dec 10. PMID: 31769593.

30. Wang Z., Wu Y., Wang H., Zhang Y., Mei L., Fang X., Zhang X., Zhang F., Chen H., Liu Y., Jiang Y., Sun S., Zheng Y.,

Li N., Huang L. Interplay of mevalonate and Hippo pathways regulates RHAMM transcription via YAP to modulate breast cancer cell motility. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014, Jan 7. 111(1). 89-98. doi: 10.1073/pnas.1319190110. Epub 2013, Dec 23. Erratum in: *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016, Nov 14. PMID: 24367099; PMCID: PMC3890879.

31. Schütze A., Vogeley C., Gorges T. et al. RHAMM splice variants confer radiosensitivity in human breast cancer cell lines. *Oncotarget*. 2016, Apr 19. 7(16). 21428-21440. doi: 10.18632/oncotarget.7258. PMID: 26870892; PMCID: PMC5008296.

Received 28.09.2021

Revised 05.10.2021

Accepted 11.10.2021 ■

Information about authors

T. Onal, PhD, research assistant, department of histology and embryology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey; e-mail: tunaonal_17@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3650-4046>.
M. Oztatlci, PhD, research assistant, department of histology and embryology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey; e-mail: mustafaoztatlci@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9914-71223>.

M. Ozgul-Onal, PhD, research assistant, department of histology and embryology, Mugla Sıtkı Kocman University, Mugla, Turkey; e-mail: melikeozgul@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6710-5729>.

H. Birinci, PhD, research assistant, department of histology and embryology, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey; e-mail: hulyabrnc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6749-9665>.

M.K. Ozbilgin, MD, professor, department of histology and embryology, Manisa Celal Bayar University, Manisa, Turkey; e-mail: kemalozbilgin@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-6627-5443>.

V.S. Inan, MD, professor, head of basic medical sciences, department of histology and embryology, Izmir Economy University, Izmir, Turkey; e-mail: sevincinan@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1971-9720>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors' contribution. Onal T. — collection and analysis of the immunocytochemistry data, text writing, concept and design of study; Oztatlci M. — collection and analysis of the qRT-PCR data, text writing; Ozgul-Onal M. — statistical analysis of the immunocytochemistry data, text writing; Birinci H. — statistical analysis of the qRT-PCR data, text writing; Inan V.S. — text editing, concept and design of study; Ozbilgin M.K. — text editing, concept and design of study.

Tuna Onal¹, Mustafa Oztatlci¹, Melike Ozgul-Onal², Hülya Birinci³, Mahmud Kemal Ozbilgin¹, Vissun Sevinç Inan⁴

¹Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Manisa, Turkey

²Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Mugla, Turkey

³Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Gaziantep, Turkey

⁴Izmir Economy University, Faculty of Medicine, Department of Histology & Embryology, Izmir, Turkey

Рапаміцин знижує експресію рецепторів гіалуронану в клітинних лініях раку молочної залози MCF-7 та MDA-MB-231

Резюме. Актуальність. Рецептори гіалуронану відіграють певну роль при різних типах раку. Однак зміни, що відбуваються в рецепторах CD44 та RHAMM після введення рапаміцину, потребують пояснення. **Мета дослідження:** вивчити зміни рецепторів гіалуронової кислоти CD44 і RHAMM після введення рапаміцину в клітинних лініях MCF-7 та MDA-MB-231. **Матеріали та методи.** Клітинні лінії MCF-7 і MDA-MB-231 культивували в стандартних умовах та забарвлювали з використанням первинних антитіл до CD44 і RHAMM для виявлення білків. Значення H-score визначали за інтенсивністю імунореактивності. Рівень експресії CD44 і RHAMM оцінювали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції

в реальному часі (qRT-ПЛР). **Результати.** У клітинних лініях MCF-7 і MDA-MB-231 імунореактивність CD44 та RHAMM знизилася на 24-ту годину після введення рапаміцину порівняно з контрольною групою. Відповідно до результатів використання qRT-ПЛР, експресія CD44 ($p < 0,033$) та RHAMM ($p < 0,0002$) зменшилася в групі, що отримувала рапаміцин, порівняно з контрольною групою. **Висновки.** Рапаміцин знижував вплив рецепторів гіалуронану на клітинні лінії раку молочної залози. Таким чином, знову наголошено на важливості позаклітинного матриксу при раку молочної залози.

Ключові слова: MCF-7; MDA-MB-231; рак молочної залози; рапаміцин; рецептори гіалуронану; CD44; RHAMM

Сучасні методи діагностики та лікування онкологічних захворювань (за матеріалами фахової школи «UkraineOncoGlobal — 2021. Session 9»)

29 жовтня 2021 року в режимі онлайн-трансляції відбулася фахова школа «UkraineOncoGlobal — 2021. Session 9», в рамках якої були розглянуті актуальні питання хіміопрофілактики доброякісної гіперплазії молочної залози для запобігання розвитку раку молочної залози (РМЗ), лікування раку нирки, BRCA-позитивного раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень, застосування паліативної терапії.

З доповіддю «Хіміопрофілактика раку молочної залози» виступив завідувач хірургічного відділення Київського міського онкологічного центру Анікусько Микола Федорович.

Рак молочної залози — найбільш поширений вид раку у світі і друга за значущістю причина смертності від нього. В останні кілька років у клінічну практику активно вводиться скринінг РМЗ, що забезпечує більш раннє виявлення захворювання, але, на жаль, не запобігає його розвитку.

Згідно з даними, опублікованими Американським товариством вивчення раку у 2019–2020 рр., ймовірність захворіти на інвазивну карциному молочної залози збільшується з віком. Пік захворюваності на РМЗ припадає на вік 55–65 років та становить від 3,5 до 4,1 %. Протягом усього життя ризик захворіти на рак молочної залози дорівнює 12,8 %, тобто захворює 1 з 8 жінок.

За результатами епідеміологічного дослідження I. Christopher et al. (2020), до 2030 року захворюваність на рак молочної залози в Європі буде збільшуватися на 0,5 % щорічно, в Україні цей показник становитиме 2–4 % щороку.

У зв'язку з цими даними виникає безліч питань: кому буде запропонована стратегія зниження ризику РМЗ? Хто з пацієнтів отримає найбільшу вигоду від подібної ініціативи? Чи буде превенція РМЗ виправдана?

Відомо, що первинна профілактика — це профілактика, спрямована на зниження захворюваності на рак. Вона здійснюється в масштабах держави і являє собою систему заходів щодо запобігання виникненню і впливу факторів ризику розвитку РМЗ. Синонімом терміна

«первинна профілактика» є «превентивна онкологія», що дозволяє модифікувати фактори ризику, провести лікування доброякісних новоутворень і дисгормональних змін у тканині молочної залози.

Коли ми враховуємо всі три фактори, то йдеться вже не про ведення пацієток, а про менеджмент РМЗ. Менеджмент пацієток з патологією молочної залози — це знання факторів ризику, анатомічних та/або функціональних відхилень, зміна яких може зменшити частоту виникнення РМЗ, а також застосування з цією метою різних підходів — поведінкових, медикаментозних і хірургічних.

З метою визначення кандидатів для зниження РМЗ проводять оцінку ризиків, а також аналіз переваги первинної профілактики над потенційною шкодою. Для цього необхідні ретельний збір анамнезу, уточнення супутньої патології, генетичне тестування та застосування математичних моделей. До існуючих моделей відносять інструмент оцінки ризику раку молочної залози (Breast Cancer Risk Assessment Tool), калькулятор ризиків консорціуму з наглядом за раком молочної залози (Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator), інструмент оцінки ризику міжнародного дослідження раку молочної залози (International Breast Cancer Intervention Study Risk Assessment Tool, Tyrer-Cuzick model), що дозволяє оцінити популяційний та індивідуальний ризик РМЗ.

На думку Американської асоціації з запобігання злоякісним новоутворенням, перевага засобів зниження ризику зазвичай переважає ризику в жінок з передбачуваним 5-річним РМЗ більше 3 %. При ризику РМЗ менше 3 % необхідно продовжувати періодичне спостереження та консультування (Owens D.K. et al., 2019).

До профілактичних заходів, рекомендованих ВООЗ, відносяться відмова від куріння, достатня фізична активність, дієта з обмеженням жирів, санація хронічних вогнищ інфекції, вакцинація й обмеження сонячної інсоляції, що призводить до зниження ризику всіх онкологічних захворювань на 43 %.

У дослідженні D.W. Visscher et al. (2015) у 13 485 жінок були проаналізовані результати біопсії, проведеної

у зв'язку з клінічними або мамографічними знахідками доброякісної гіперплазії молочної залози в період з 1967 по 2001 рік. Проводився аналіз гістологічних препаратів та їх кореляції з розвитком РМЗ на основі даних канцер-реєстру. Медіана спостереження становила 15,8 року.

Результати аналізу показали, що за цей період часу у 1273 жінок розвинувся рак молочної залози. При цьому 81 % пацієток мали інвазивний РМЗ: 61 % — протоковий, 13 % — часточково-протоковий і 14 % — часточковий. Після аналізу гістохімічного стану тканини було виявлено, що 91 % новоутворень виникли на тлі атипичної гіперплазії, 80 % — на тлі гіперплазії без атипії, 85 % — на тлі непроліферативної доброякісної гіперплазії молочної залози. Таким чином, гіперплазія з атипією і без неї є анатомічним індикатором ризику РМЗ.

Водночас індикатори ризику в обох молочних залозах не розглядаються як захворювання, що обов'язково передують РМЗ, проте вони збільшують ризик його виникнення.

У 1985 році на консенсусній конференції Американської асоціації раку була прийнята класифікація відносного ризику РМЗ на підставі гістологічних досліджень молочної залози. Згідно з цією класифікацією виділяють:

- 1) захворювання, що не збільшують ризик (непроліферативні захворювання);
- 2) захворювання, які дещо збільшують ризик (1–2 рази);
- 3) захворювання із середнім збільшенням ризику (4–5 разів);
- 4) захворювання високого ризику (8–10 разів).

До захворювань, що не збільшують ризик РМЗ (непроліферативні захворювання), відносяться такі патології, як аденоз, апокрінові зміни, ектазія протоків, легка епітеліальна гіперплазія звичайного типу. До захворювань, які дещо збільшують ризик (1–2 рази), — гіперплазія звичайного типу, середня або виражена, папілома, склерозуючий аденоз. Середнє збільшення ризику РМЗ (4–5 разів) викликають атипова гіперплазія або пограничні захворювання, атипова протокова гіперплазія (АПГ), атипова часточкова гіперплазія (АЧГ). Високий ризик РМЗ (8–10 разів) виникає при часточковій карциномі *in situ* в обох молочних залозах, а також при односторонній протоковій карциномі *in situ*.

Атипова гіперплазія — прекурсор майбутнього РМЗ, що становить 10 % усіх біопсій. При атиповій гіперплазії кумулятивна захворюваність на РМЗ становить 30 % при 25-річному спостереженні. Атипова протокова гіперплазія має свої гістологічні прояви: вона локалізується в межах термінальних протоків часточкових компонентів і являє собою проліферацію монотонних клітин в архітектурних комплексах, включаючи вторинні протоки, а також утворює мікропапілярні утвори. При атиповій часточковій гіперплазії гістологічно виявляються розширені ацинуси, заповнені монотонними полігональними клітинами, із втратою ацинарної протоки.

Відносний ризик розвитку РМЗ при АПГ і АЧГ є досить високим і дорівнює 4; абсолютний ризик ста-

новить близько 1–2 % на рік і 20–25 % протягом життя. Для передбачення ризику РМЗ при виявленні атипичної гіперплазії, як протокової, так і часточкової, використовують моделі, проте вони є не завжди точними. При атиповій протоковій гіперплазії ризик РМЗ залежить від кількості фокусів. Її виявлення передбачає інтенсивний скринінг із застосуванням магнітно-резонансної томографії (МРТ) і призначення хіміопрофілактики селективними модуляторами естрогенових рецепторів (СМЕР) або блокаторами ароматази.

Слід зазначити, що АЧГ і АПГ зустрічаються однаково часто і мають однаковий ризик розвитку раку молочної залози. За даними 3 досліджень — Nashville Cohort (1985), Nurses' Health Study (1992), Mayo Clinic (2005), відносний ризик розвитку РМЗ становив 4,4; 3,7 і 4,2 відповідно, за даними дослідження Mayo Clinic (2014) — 4,3. Кумулятивний ризик РМЗ з атиповою гіперплазією збільшувався згідно з динамічним спостереженням за пацієнтами. Протягом 25-річного періоду без профілактичного лікування ризик РМЗ становив 30 %, що дорівнює 1 % на рік.

У дослідженні Partner Healthcare Study (Coorey et al., 2012) був проведений аналіз 2938 жінок з АПГ, АЧГ, часточковою карциномою *in situ* та вираженою АПГ у період з 1987 по 2010 р. При 10-річному спостереженні ризик розвитку РМЗ становив 17 % для пацієток з АПГ, 21 % — з АЧГ, 24 % — з часточковою карциномою *in situ* і 26 % — з вираженою АПГ, що становить збільшення ризику на 2 % щороку.

Слід зазначити, що модель прогнозу при атиповій гіперплазії повинна розглядатися індивідуально, враховуючи гістологічну характеристику, біомаркери ризику, генні сигнатури та мамографічну щільність. У дослідженні Mayo Study було встановлено, що чим раніше виникає атипова гіперплазія, тим вище ймовірність виникнення РМЗ: до 45 років — 5,5, у віці 45–55 років — 5,4, старше 55 років — 3,5. Також відносний ризик РМЗ залежить від кількості фокусів атипичної гіперплазії: при 1 фокусі він становить 3,2, при 2 — 5,5, при 3 і більше — 7,6. При 25-річному спостереженні у пацієток з 3 і більше фокусами ризик РМЗ збільшувався до 50 % (за Mayo Study).

Виявлення атипичної гіперплазії, а також її ролі в розвитку РМЗ мало значний вплив на клінічну практику: з'явилась можливість передбачення ризику й оптимізації діагнозу, проведення скринінгу та призначення профілактичного лікування. Однак на сьогодні, незважаючи на те, що при виявленні 3 і більше фокусів ризик РМЗ можна порівняти з ризиком носіїв BRCA, його передбачення визнається небагатьма фахівцями, а жінки з атиповою гіперплазією досі не внесені в керівництво з ведення пацієток з ризиком РМЗ.

Атипова гіперплазія та кількість її фокусів надають важливу інформацію для оптимізації діагнозу. Вона дозволяє стандартизувати гістологічні відповіді, реєструвати кількість фокусів атипичної гіперплазії, використовувати імуногістохімічні та генні сигнатури.

При атиповій гіперплазії необхідно щорічне проведення МРТ-скринінгу, що обумовлено високим довічним ризиком РМЗ (20–25 %). Американська колегія

хірургів рекомендує МРТ як доповнення до мамографії, Американська колегія радіологів ставить користь МРТ під сумнів, NCCN рекомендує щорічне проведення МРТ для всіх жінок, які мають ризик РМЗ більше 20 %.

При виявленні атипової протокової гіперплазії необхідно проводити висічення місця пункції, оскільки ризик розвитку інвазивного раку в місці пункції без висічення становить 15 %. При атиповій часточковій гіперплазії висічення місця пункції не проводиться, однак рекомендуються мамографія та постійне спостереження.

Хіміопрофілактичне лікування — неінвазивна опція зниження захворюваності на РМЗ для пацієнок високого ризику. Визначення високого ризику проводять на підставі збору сімейного анамнезу (один родич першої лінії з встановленим діагнозом РМЗ у віці до 50 років), виявлення опромінення грудної клітки у віці 10–30 років. Крім того, показанням до хіміопрофілактики є високий ризик за Gail Model: при 5-річному ризику — більше 1,7 % на рік (більше 20 % — довічний ризик); за Tyrer Cuzik Model: при 10-річному ризику РМЗ більше 5 % і високій щільності молочної залози.

Для хіміопрофілактичного лікування NCCN рекомендує в пременопаузі застосування СМЕР, до яких належать тамоксифен, тореміфен і ралоксифен, у постменопаузі — блокаторів ароматази, представниками яких є анастрозол та екземестан.

Важливим аспектом при призначенні хіміопрофілактики є спілкування з пацієнтами для прийняття ними необхідності проведення лікування, призначеного лікарем. Зазвичай прийняття є більшим серед жінок із високим розумінням ризику розвитку РМЗ. Безсумнівно, що в пацієнок наявний страх побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, таких як рак ендометрія, тромбози та менопаузальні симптоми. Тому слід визначити підвищений ризик їх виникнення та шляхи їх корекції. Також слід пояснити пацієнткам, що тамоксифен не є лікарським засобом від раку, але він допомагає знизити ризик його розвитку (Bober et al., 2011).

У 2003 році був проведений метааналіз, що включав всі дослідження з вивчення ефективності хіміопрофілактики тамоксифеном. Їх результати продемонстрували зниження захворюваності на РМЗ на 38 %, при ER+ РМЗ — на 48 %. Крім того, тамоксифен є єдиним препаратом із групи СМЕР, який може застосовуватися не тільки в пацієнок у пременопаузі, але й у хворих зі збереженою менструальною функцією.

Призначення тамоксифену в дозі 20 мг/день протягом 5 років забезпечує зниження ризику інвазивного РМЗ на 49 %, у пацієнок з АПГ — на 86 %, у носіїв BRCA — на 49 %. Застосування екземестану 25 мг/день при 3-річному спостереженні знижує ризик інвазивного раку молочної залози на 65 %, анастрозолу 1 мг/день — на 53 %.

У 2018 році італійськими вченими під керівництвом А. Де Сепсі було проведено велике дослідження на базі 14 центрів за участю 500 пацієнок з інтраепітеліальною гіперплазією молочної залози віком до 75 років. Пацієнткам призначався тамоксифен в дозі 5 мг/день

або плацебо протягом 3 років з подальшим 2-річним наглядом. Результати дослідження були опубліковані в 2020 році в журналі «Clinical oncology».

Під час дослідження було встановлено, що застосування тамоксифену 5 мг у пацієнок з інтраепітеліальною неоплазією знижувало ризик розвитку РМЗ на 52 % протягом 5 років, що значно перевершувало групу плацебо. При цьому кількість побічних ефектів була в 2,5 раза меншою у групі тамоксифену, ніж у групі плацебо. Це дозволило авторам дослідження дійти висновку, що тамоксифен у низьких дозах може бути ефективною хіміопрофілактичною стратегією з доброю переносимістю в цій популяції пацієнок.

Раніше керівник італійської групи А. Де Сепсі та його колеги показали, що доза тамоксифену всього 1 мг/день не поступається дозі 20 мг у зниженні маркера проліферації Ki-67, хоча вона і є менш ефективною щодо модуляції біомаркерів сироватки.

У роботі V.G. Kaklamani et al. (2019) проводилось порівняння застосування тамоксифену 5 мг з даними досліджень NSABP P-1 і NSABP B-24, в яких препарат застосовувався в дозі 20 мг. Було встановлено, що дози тамоксифену 5 мг і 20 мг мають порівнянний ефект у зниженні ризику розвитку РМЗ, при цьому препарат у дозі 5 мг значно знижував кількість небажаних побічних ефектів.

V.G. Kaklamani зазначила: «З огляду на ці дані, я б, безумовно, використала більш низькі дози тамоксифену, особливо в пацієнтів з атиповою протоковою гіперплазією та лобулярною карциномою *in situ*». Також вона підкреслила, що ліки «не працюють, якщо їх не приймають пацієнти, і якщо ми зможемо знайти способи змусити пацієнтів робити це, наприклад, давати більш низькі дози, які краще переносяться, — тоді пацієнти виграють».

John Cole з Нового Орлеана повідомив: «Ця інформація свідчить, що я, можливо, зможу скоротити дозу для пацієнтів, які не переносять тамоксифен. Це допоможе мені скоротити їх дозу, а не припинити терапію».

У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні TAM 01 фази III вивчалась ефективність хіміопрофілактики 5 мг тамоксифену порівняно з плацебо. У ньому взяли участь 500 жінок після операції з приводу гормонально чутливої інтраепітеліальної неоплазії молочної залози або неоплазії молочної залози з невідомою гормональною чутливістю, включаючи атипову протокову гіперплазію та часточкову або протокову карциному *in situ*. Основною кінцевою точкою була частота інвазивного раку молочної залози або протокової карциноми *in situ*.

Після середнього періоду спостереження 5,1 року було виявлено 14 неопластичних подій при прийомі тамоксифену (5,5 %) і 28 — при прийомі плацебо (11,6 %). У групі тамоксифену 5 мг були виявлені 3 пацієнтки (1,2 %), які мали контралатеральне ураження молочної залози, у групі плацебо їх кількість становила 12 (4,8 %).

При застосуванні тамоксифену було зареєстровано 12 серйозних небажаних явищ, у тому числі один випадок тромбозу глибоких вен і один — раку ендометрія

I стадії, при застосуванні плацебо — 16, у тому числі один випадок тромбоемболії легеневої артерії.

Автори зробили висновок, що призначення тамоксифену в дозі 5 мг/день протягом 3 років може вдвічі зменшити рецидив інтраепітеліальної неоплазії молочної залози з обмеженою токсичністю, що забезпечує новий варіант лікування при даній патології.

Крім тамоксифену, були синтезовані інші препарати, що відносяться до групи СМЕР: тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, тріоксифен, ідоксифен, лазоксифен, базедоксифен/зіндоксифен.

Однак, на думку експертів, серед усієї спадщини тамоксифену препаратом вибору за всіма параметрами є тореміфен (Фарестон®, «Ogion Corporation», Фінляндія). Він є похідним тамоксифену, в молекулу якого внесений атом хлору, який визначив більш високий профіль безпеки і кращу переносимість лікування.

У тореміфену є важливий метаболіт, що має унікальний гліколевий бічний ланцюг, — оспеміфен (Namba R. et al., 2005). Оспеміфен має низку позитивних ефектів: знижує рівень холестерину, нарощує кісткову тканину, блокує збільшення естроген-стимульованої матки, знижує гепатотоксичність, має значну протипухлинну активність, блокує зростання передпухлинної патології на мишачій моделі DCIS.

Висновки:

— хіміопрофілактика є ефективним засобом для запобігання раку молочної залози;

— наявність інтраепітеліальної неоплазії є показанням для призначення хіміопрофілактики;

— низькі дози антиестрогенів так само ефективні, як і традиційні дози, але з меншою частотою побічних ефектів;

— Фарестон® 20 мг є медикаментозним рішенням для лікування і профілактики доброякісної гіперплазії молочної залози.

З доповіддю «Рак нирки: можливості сучасного медикаментозного лікування» виступив лікар-онкоуролог Пікуль Максим Валентинович (Національний інститут раку).

Рак нирки є поширеним онкологічним захворюванням, яке в структурі патології займає 13-те місце серед усіх злоякісних новоутворень. У 2008 році у світі було діагностовано близько 271 000 випадків раку нирки. Найбільш висока частота раку нирки відзначається в Європі, Північній Америці та Австралії, рідше він зустрічається в популяціях Індії, Японії, Африки та Китаю.

Середній вік хворих на момент встановлення діагнозу раку нирки становить 64 роки. Факторами ризику є ожиріння, куріння, артеріальна гіпертензія, хронічний гемодіаліз, алкогольна залежність і генетична схильність. Співвідношення чоловіків і жінок становить 2 : 1. Серед усіх злоякісних новоутворень нирок приблизно 90 % становить нирково-клітинний рак (НКР).

НКР — це гетерогенна група захворювань, що, згідно з гістологічними ознаками, поділяється на світлоклітинний (75 %), папілярний, тип 1 (10 %), папілярний, тип 2 (5 %), хромофобний (5 %) рак та онкоцитому (5 %). Гістологічний тип має важливе значення

для прогнозу та вибору методу медикаментозного лікування (Linehan W.M., 2012).

Слід відзначити, що на сьогодні намітився значний прогрес у лікуванні раку нирки. Ще кілька років тому єдиним методом лікування занедбаного НКР була імунотерапія (ІТ), яку почали застосовувати з 1980 р. Спочатку це був інтерферон альфа (ІФН-альфа), потім — інтерлейкін-2. Однак, незважаючи на відносні успіхи ІТ, виживаність пацієнтів була невисокою — 9–12 місяців. Після запровадження у клініку таргетних препаратів, дія яких спрямована на фактор росту ендотелію судин (VEGF), сигнальний шлях мішені рапаміцину (mTOR), а також інгібіторів контрольних точок (check-point inhibitors) виживаність хворих зросла до 24 місяців, а іноді — до 5 років і більше.

На сьогодні пацієнти з поганим прогнозом НКР отримують схему «іпіліумаб + ніволумаб», що є ефективною в 50 % випадків, навіть у хворих із 4-ю стадією раку. Два роки тому була впроваджена схема «акситиніб + пембrolізумаб» — комбінація таргетного препарату й інгібітора контрольних точок, що також показала свою ефективність у покращенні прогнозу в пацієнтів із НКР.

Низка клінічних досліджень демонструє ефективність комбінації таргетного препарату й інгібітора контрольних точок. Так, у клінічному дослідженні III фази CheckMate 214 при лікуванні комбінацією «ніволумаб + іпіліумаб» медіана загальної виживаності не була досягнута, а при застосуванні сунітинібу вона становила 32,9 міс. При цьому відмінностей у виживаності без прогресування (ВБП) не виявлено. Водночас у когорті хворих з експресією PD-L1 перевага зазначеної комбінації щодо сунітинібу була більш вираженою: медіана ВБП становила 22,8 проти 5,9 місяця.

Комбінація пембrolізумабу (інгібітор PD-1) та акситинібу (антиангіогенний таргетний препарат, що блокує рецептори VEGF) була вивчена у клінічному дослідженні III фази KEYNOTE 426 порівняно з дією сунітинібу. Це єдине на сьогодні дослідження III фази в 1-й лінії терапії НКР, в якому спостерігалось вірогідне збільшення всіх показників ефективності, зокрема загальної виживаності, ВБП, і майже вдвічі частіший розвиток об'єктивної відповіді. Ці клінічні показники не залежали від експресії PD-L1 та групи прогнозу з ІМДС.

Акситиніб застосовували також у комбінації з авелумабом, інгібітором PD-L1. Таке поєднання призвело до збільшення ВБП у хворих на НКР, але не збільшувало загальну виживаність порівняно з сунітинібом у клінічному дослідженні III фази JAVELIN Renal 101.

Це знайшло відображення в рекомендаціях Європейської асоціації онкологів щодо призначення системної терапії. Перед призначенням системної терапії в пацієнтів із метастатичним НКР (мНКР) необхідно провести стратифікацію ризику захворювання, що сприяє точнішому визначенню прогнозу для пацієнтів із НКР. Визначають такі параметри, як індекс Карновського < 80 %, час від встановлення діагнозу до початку терапії < 1 року, рівень гемоглобіну, нижчий за нижню межу норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові ≥ 10 мг/дл (2,4 ммоль/л) та абсолютне число

нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми. Відсутність у пацієнтів зазначених факторів свідчить про їх належність до групи низького ризику, наявність 1–2 факторів — до групи проміжного ризику, 3 і більше факторів — до групи високого ризику.

Після стратифікації ризику призначають першу лінію терапії: для пацієнтів груп низького та високого ризику це імунотерапія та її поєднання з таргетною терапією. Таким чином, пембролізумаб з акситинібом актуальні для лікування пацієнтів усіх груп. При високому ризику рекомендується приєднання до них іпільмамуabu з ніволумабом.

Суть комбінування VEGF-інгібіторів з інгібіторами контрольних точок полягає в його високій ефективності. Таргетний препарат пригнічує сигнальні шляхи рецепторів VEGFR, які беруть участь в ангиогенезі пухлини, та викликає в ній міграцію Т-лімфоцитів. Далі починає працювати інгібітор контрольних точок, який зв'язується з рецептором білка типу 1, пов'язаного з програмованою клітинною загибеллю (PD-1), та блокує його взаємодію з лігандами PD-L1 та PD-L2, відновлюючи протипухлинний імунітет.

Акситиніб — це пероральний потужний інгібітор рецепторів VEGFR типів 1, 2, 3, який пригнічує їх у пікомольних концентраціях, що вказує на сильну та високоселективну активність щодо цих рецепторів (Hu-Lowe D.D. et al., 2008). Блокуючи рецептори VEGFR 1 і 2, він пригнічує ангиогенез, таким чином зупиняє зростання пухлини, блокуючи рецептори VEGFR 3, за рахунок гальмування лімфоангиогенезу запобігає поширенню пухлини.

Акситиніб зменшує кількість кровоносних судин у пухлині протягом 7 днів. При відміні препарату ріст судин відновлюється (Mancuso M.R. et al., 2006). В експериментальному дослідженні на тваринній моделі було виявлено, що акситиніб створює міцні зв'язки між ендотеліальними клітинами й оточуючими перичитами і тим самим ефективно блокує проростання судин у пухлину. Крім того, він зменшує об'єм пухлини, що підтверджувалося магнітно-резонансною томографією.

У рандомізованому дослідженні AXIS порівнювалась ефективність акситинібу (5 мг 2 рази на день) та сорафенібу (400 мг 2 рази на день) у пацієнтів з гістологічно підтвердженим мНКТ (світлоклітинна форма) при прогресуванні захворювання на фоні першої лінії терапії (сунітиніб, бевацизумаб + ІФНа, темсіролімус, цитокіни). Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування, вторинною кінцевою точкою — загальна виживаність (ЗВ), частота загальної відповіді (ЧЗВ), тривалість відповіді, безпека та якість життя.

Оцінка пухлини проводилась на 6-й і 12-й тижні терапії, а потім кожні 8 тижнів. Оцінка безпеки включала: клінічну оцінку, лабораторні аналізи, життєві показники, ECOG-статус початково, на 2-му, 4-му тижні, потім кожні 4 тижні. Первинна кінцева точка — ВВП — визначалась як час від рандомізації до прогресування захворювання.

На тлі терапії акситинібом показник ВВП був вищим порівняно з сорафенібом — 6,8 проти 4,7 міс., при більш детальному аналізі після стратифікації пацієнтів

практично в усіх підгрупах акситиніб також показав свою перевагу.

Згідно з даними дослідження за критеріями RESIST, часткова регресія спостерігалась у 19 і 9 %, стабілізація захворювання — у 49,9 і 54 %, прогресування — у 21,6 і 21 %, проміжна відповідь — у 6,1 та 11, 1 % випадків у групах акситинібу та сорафенібу відповідно. Таким чином, у дослідженні AXIS акситиніб показав перевагу над сорафенібом у другій лінії терапії пацієнтів з мНКТ щодо медіани безрецидивної виживаності (6,8 проти 4,7 міс.) та частоти об'єктивної відповіді (19 проти 9 %).

Автори дослідження дійшли висновку, що акситиніб призводить до статистично та клінічно значущого збільшення ВВП порівняно з сорафенібом у пацієнтів з резистентним до терапії НКР. Ці дані підтверджують гіпотезу, що більш потужний вплив на рецептор VEGF пов'язаний із кращою клінічною ефективністю при мНКТ.

Артеріальна гіпертензія, нудота, дисфонія, гіпотиреоз зустрічались частіше у групі акситинібу, тоді як долонно-підшовний синдром, висип та алопеція — у групі сорафенібу. Через небажані явища тільки 4 % пацієнтів припинили лікування акситинібом, у групі сорафенібу цей показник становив 8 %.

Згідно з результатами детального аналізу, висока частота реєстрації АГ, асоційована з застосуванням акситинібу, є вірогідним фактором прогнозу ефективності таргетної терапії. У групі пацієнтів із САТ \geq 140 мм рт.ст. ЗВ становила 20,7 міс., із САТ < 140 мм рт.ст. — 15,7 міс. на 8-му тижні після рандомізації та 20,8 проти 14,8 міс. на 12-му тижні. Аналогічно при ДАТ \geq 90 мм рт.ст. — 21,3 та 20,7 міс. на 8-му та 12-му тижні після рандомізації порівняно з 13,9 та 12,9 міс. при ДАТ < 90 мм рт.ст. у групі акситинібу та сорафенібу відповідно.

Таким чином, акситиніб є високоселективним інгібітором рецепторів VEGF типу 1, 2 та 3. У порівняльному дослідженні III фази акситиніб продемонстрував статистично значущі більш високі показники ВВП і ЧЗВ. Небажані явища при застосуванні акситинібу схожі з тими, що розвиваються при застосуванні інших інгібіторів тирозинкінази. Артеріальна гіпертензія є предиктором підвищення загальної виживаності при терапії акситинібом.

Доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Пінський Леонід Леонідович виступив з доповіддю «Медикаментозні токсичні гепатити в онкологічній практиці (діагностика та лікування)».

Гепатопротекція в онкологічних хворих повинна проводитися на всіх етапах хіміотерапії. На попередньому етапі перед хіміотерапією проводиться верифікація хронічних вірусних гепатитів В і С (HBsAg, анти-HCV, антитіла), гемохроматозу (феритин), неалкогольного стеатогепатиту (SteatoTest, NASHTest), хронічного токсичного медикаментозного гепатиту (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, протеїнограма), вираженості фіброзу (NASH-FibroTest) та гіпопротеїнемії.

Специфічними маркерами вірусного гепатиту В є HBsAg, анти-HBcor IgM, анти-HBcor IgG, HBeAg,

анти-HBe, анти-HBsAg, ПЛР кількісна HBV ДНК; вірусного гепатиту D — анти-HDV IgG, HDV РНК; вірусного гепатиту С — анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, анти-HCV core/NS, ПЛР кількісна HCV РНК.

За допомогою FibroTest діагностується фіброз печінки, у пацієнтів із надлишковою вагою з підозрою на стеатоз і жирову інфільтрацію печінки виконується SteatoTest. NASHTest діагностує запалення при метаболічних порушеннях (неалкогольний стеатогепатит). Активність некрозапального процесу в печінці при хронічному гепатиті В і С оцінюється за допомогою ActiTest, алкогольна хвороба печінки — AshTest.

Проведення гепатопротекції необхідне протягом усього лікування онкологічних хворих, що обумовлено токсичним впливом хіміотерапії, антибіотикотерапії й антифунгальних препаратів. Так, протигрибкові препарати пригнічують активність цитохрому Р та Р-глікопротеїну, що призводить до збільшення концентрації хіміопрепаратів. Це вимагає постійного моніторингу цитолітичного та холестатичного синдромів (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ) та верифікації білково-синтетичної функції печінки (запальний білок, альбумін, глобуліни).

Після проведення хіміотерапії можливий розвиток медикаментозного токсичного гепатиту, який супроводжується значним цитолітичним і холестатичним синдромом (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, протеїнограма) та фіброзом печінки (FibroTest), що також обумовлює необхідність застосування гепатопротекторної терапії.

Завдання хіміотерапії — постійно підтримувати концентрацію лікарського засобу (ЛЗ) в фармакотерапевтичному діапазоні в сироватці хворого. Нижньою межею фармакотерапевтичного діапазону є концентрація ЛЗ, коли препарат забезпечує 50 % від максимального фармакодинамічного ефекту, верхньою — концентрація ЛЗ, коли в пацієнта з'являються перші симптоми побічної дії препарату, зокрема гепатотоксичності.

На концентрацію ЛЗ впливають такі фактори, як фармакокінетичний антагонізм — хімічна взаємодія парентеральних препаратів з алюмінієм, полівінілхлоридом, на етапі всмоктування — з антацидами, ІПП, а також збільшення концентрації ЛЗ при одночасному прийомі жирної їжі. Можливо збільшення вмісту вільної фракції ЛЗ при гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії, призначенні ЛЗ, які виштовхують препарати зі зв'язку з білками крові (бісептол). Крім того, на концентрацію ЛЗ справляє вплив повільна біотрансформація лікарського засобу при коморбідній патології печінки та призначенні інгібіторів СYP і Р-глікопротеїну; зменшення інтенсивності печінкового та ренального кліренсу.

Акситиніб є потужним і селективним інгібітором тирозинкінази, в тому числі рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGFR-1, VEGFR-2 і VEGFR-3). Прийом акситинібу по 5 мг 2 рази на добу призводить до приблизно 1,5-кратного кумулювання препарату порівняно з його одноразовим прийомом.

Прийом акситинібу одночасно з їжею з помірним вмістом жирів знижує значення експозиції на 10 %, з висококалорійною їжею — на 190 % порівняно з при-

йомом натще. Він підвищує рівень АлАТ та АсАТ у сироватці крові в 25 % пацієнтів, що вимагає періодичного проведення моніторингу печінкових проб під час терапії акситинібом.

Акситиніб метаболізується в печінці за участю ферментів СYP3A4/5, СYP1A2, СYP2C19 і UGT1A1. Тому слід уникати одночасного застосування акситинібу з інгібіторами (кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, еритроміцин, індинавір, ритонавір) та індукторами ізоферментів СYP3A4/5 (рифампіцин, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифабутин, фенобарбітал, препарати звіробоя). При цьому під час терапії слід моніторувати симптоми серцево-судинної недостатності, артеріальної гіпертензії, коагулопатії, перфорації шлунково-кишкового тракту, протеїнурії.

Еверолімус є селективним інгібітором mTOR-основної серин-треонінкінази. Цей препарат слід приймати всередину 1 раз на добу в один і той же час кожного дня незалежно від їжі.

Будучи субстратом СYP3A4 і Pgp, еверолімус викликає такі побічні реакції, як неінфекційний пневмоніт, стоматит, гіперглікемія, дисліпідемія, гепатотоксичний ефект. Найбільш частими небажаними реакціями 3–4-го ступеня (частота ≥ 1 %) є інфекції, стоматит, нейтропенія, аменорея, цукровий діабет, пневмоніт, підвищення рівня АлАТ і АсАТ.

Еверолімус є імуносупресором, і терапія пацієнтів з раком пов'язана з епізодами реактивації гепатиту В, що можуть бути тяжкими і навіть смертельними. Має місце обернена сероконверсія — розвиток HBsAg у людини з попередньо наявними антитілами до гепатиту В, або анти-HBs, або анти-HBc.

При лікуванні хронічного гепатиту В тенофовір не має проблем сумісності з еверолімусом, тоді як терапія хронічного гепатиту С софосбувіром і велпатасвіром підвищує концентрацію еверолімусу, що потребує лікарського моніторингу препарату.

Урсодезоксихолева кислота є індуктором СYP3A4 і може впливати на абсорбцію ліпофільного препарату еверолімусу завдяки своєму впливу на секрецію жовчних кислот, що може призвести до суттєвого зниження концентрації препарату у плазмі крові.

Іматиніб є інгібітором протеїну, який пригнічує тирозинкіназу. Він показаний для лікування гострого лімфобластного лейкозу, системного мастоцитозу, для ад'ювантної терапії. Терапія іматинібом пов'язана з трьома формами гострого ураження печінки: тимчасовим і зазвичай безсимптомним підвищенням рівня сироваткових ферментів під час лікування, клінічно вираженим гострим гепатитом і реактивацією хронічного гепатиту В.

Оскільки іматиніб метаболізується головним чином у печінці, пацієнтам з незначними порушеннями її функції слід призначати мінімальну рекомендовану дозу — 400 мг/добу. При підвищенні рівня білірубину вище за верхню межу норми в 3 рази або підвищенні рівня печінкових трансаміназ більше ніж в 5 разів застосування іматинібу слід відмінити.

Лікування хронічного гепатиту В після його реактивації тенофовіром не має проблем сумісності з іматині-

нібом. Він метаболізується СYP3A4 і транспортується BCRP, і тому при лікуванні хронічного гепатиту С його концентрація може збільшуватися через інгібування BCRP велпатасвіром.

Сунітиніб пригнічує велику кількість рецепторів тирозинкінази, що беруть участь у процесах росту пухлин, неангіогенезі та метастатичному прогресуванні пухлини. При його призначенні нерідко спостерігається підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові. Сунітиніб спричиняє гіперамоніємію й енцефалопатію в пацієнтів, які отримували звичайні або навіть низькі пероральні дози, із сплутаністю й дратівливістю, з мінімальним підвищенням сироваткових ферментів і білірубину та помітним підвищенням (в 4–10 разів вище за норму) сироваткового аміаку.

Слід уникати одночасного застосування сунітинібу з таким потужним інгібітором СYP3A4, як кетоконазол. Якщо призначення такої комбінації є необхідним, пацієнтам може знадобитися зниження дози сунітинібу (до мінімального рівня 37,5 мг/добу) за умови ретельного моніторингу переносимості препарату. Крім того, слід уникати одночасного застосування сунітинібу та потужного індуктора ферменту СYP3A4 рифампіцину, що може знизити концентрацію сунітинібу.

Блеоміцин є субстратом Р-глікопротеїну, а також ізоферменту СYP3A4. Він показаний для лікування раку шкіри, злоякісних пухлин голови та шиї, раку стравоходу, щитоподібної залози, легень, для паліативної внутрішньоплевральної терапії злоякісного плеврального випоту. Попереднє або супутнє опромінення грудної клітки може підвищувати ризик легеневої токсичності блеоміцину. Ускладненнями з боку травного тракту є нудота, блювання, втрата апетиту, діарея, стоматит, гепатотоксична дія та гепатоцелюлярні uszkodження.

Вінбластин є субстратом та інгібітором Р-глікопротеїну й ізоферменту СYP3A4. Він призначається при лімфогранулематозі, неходжкінській лімфомі, хоріокарциномі, нейробластомі, злоякісних пухлинах голови та шиї. Ускладненнями з боку ШКТ є анорексія, нудота, блювання, запори, діарея, біль у черевній порожнині, паралітична непрохідність кишечника, стоматит, фарингіт, геморагічний ентероколіт, виразки та кровотечі ШКТ. Вінбластин з обережністю застосовують при гіпербілірубемії, механічній жовтяниці, при попередній променевої терапії гепатобілярної зони та ділянки спинного мозку, печінковій недостатності. У процесі лікування потрібен контроль активності трансаміназ, ЛДГ, білірубину.

Вінкрисдин показаний для лікування гострих лейкозів, лімфогранулематозу, неходжкінської лімфому, ретикулосаркоми, лімфосаркоми, рабдіоміосаркоми, нейробластоми. Побічними діями препарату є запори, спазми кишечника, зменшення маси тіла, анорексія, нудота, блювання, афтозний стоматит, діарея, паралітичний ілеус.

В осіб із захворюваннями печінки завдяки зменшенню екскреції жовчі слід очікувати посилення побічної дії вінкрисдину. При рівні прямого білірубину у плазмі крові більше за 51 мкмоль/л рекомендується знижувати дозу вінкрисдину на 50 %.

Дактиноміцин є субстратом та інгібітором Р-глікопротеїну й ізоферменту СYP3A4. Показання-

ми для його призначення є пухлина Вільмса, рабдіоміосаркома, саркома Юнга, трофобластичні та солідні пухлини. До побічних дій при призначенні дактиноміцину відносяться анорексія, нудота, блювання, болі в животі, діарея, виразки ШКТ, печінкова недостатність, токсичне ураження печінки, включаючи асцит, гепатомегалію, гепатит, порушення біохімічних показників.

Дактиноміцин може посилити кардіотоксичну дію доксорубіцину, послаблюючи ефект вітаміну К. При одночасному застосуванні дактиноміцину та променевої терапії посилюється дія токсичних речовин в органах ШКТ та кровотворення.

Доксорубіцин. Показаннями для його призначення є саркома м'яких тканин, остеогенна саркома, хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома, гострий лімфобластний лейкоз. Доксорубіцин екскретується з жовчі, тому при порушенні функцій печінки або печінковій недостатності токсичні ефекти посилюються.

Доксорубіцин може потенціювати токсичні ефекти, спричинені променевою терапією або протипухлинними препаратами. Для запобігання резистентності пухлинних клітин до доксорубіцину додають верапаміл, який може індукувати тяжкий токсичний ефект.

Іринотекан призначається при місцево-поширеному або метастатичному колоректальному раку у складі монотерапії або комбінованої терапії. При використанні іринотекану спостерігається підвищення активності сироваткових трансаміназ, ЛФ, концентрації білірубину, сироваткового креатиніну. При підвищенні концентрації білірубину більше ніж у 1,5 раза у зв'язку з підвищеним ризиком вираженої нейтропенії слід ретельно контролювати показники крові. При підвищенні концентрації білірубину більш ніж у 3 рази терапію іринотеканом необхідно припинити.

Іфосфамід використовується при злоякісних пухлинах яєчок, раку яєчника, шийки матки, молочної залози, легень, саркомі м'яких тканин Юнга, раку підшлункової залози. Частими ускладненнями при призначенні іфосфаміду є підвищення активності ферментів печінки (АлАТ, АсАТ, ЛФ, ЛДГ, ГГТП), концентрації білірубину, жовтяниця. Ураження печінки, особливо тяжке, може бути пов'язане зі зменшенням руйнування іфосфаміду, що може підвищувати ефективність терапії. Одночасне застосування іфосфаміду та інгібіторів ізоферменту СYP3A4, таких як кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, може сприяти збільшенню концентрації метаболітів з їх нейротоксичним і нефротоксичним ефектом.

Тамоксифен. Показаннями для призначення тамоксифену є рак молочної залози, нирок, яєчників, меланома та ін. При цьому можуть розвиватися такі ускладнення, як збільшення активності печінкових трансаміназ, жирова дистрофія печінки, холестаза, гепатит, жовтяниця, цироз печінки та печінкова недостатність.

При одночасному застосуванні тамоксифену з антикоагулянтами підвищується ризик посилення антикоагулянтного ефекту, з цитостатиками — ризик тромбоемболії, з алопуринолом — гепатотоксичний ефект, з тагафуром — ризик цирозу печінки.

Тамоксифен є субстратом та інгібітором Р-глікопротеїну, СYP2D6, а також субстратом ізоферменту СYP3A4.

Циклофосфамід показаний для лікування гострих і хронічних лімфо- та мієлолейкозів, лімфогранулематозу, раку яєчників, молочної залози, страховоду, сечового міхура. При його застосуванні можуть виникати ускладнення з боку ШКТ — блювання, діарея, болі у шлунку, токсичний гепатит.

На тлі терапії циклофосфамідом необхідний контроль активності печінкових трансаминаз, ЛДГ, білірубину. При одночасному застосуванні циклофосфаміду з ловастатином підвищується ризик розвитку гострого некрозу скелетних м'язів і гострої ниркової недостатності.

Доцетаксел застосовується при раку молочної залози, недрібноклітинному раку легень, раку передміхурової залози, аденокарциномі шлунка, раку голови та шиї. При його прийомі більше 96 % доцетакселу зв'язується з білками плазми крові, що призводить до гіпопротеїнемії. У пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки загальний кліренс доцетакселу на 27 % нижче від середнього показника.

При лікуванні доцетакселом відзначаються випадки тяжкого гострого некрозу печінки, що супроводжується підвищенням рівня сироваткової амінотрансферази та ранньою печінковою та поліорганною недостатністю з легкою жовтяницею. Доцетаксел у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами може бути пов'язаний з реактивацією гепатиту В, збільшенням ризику розвитку умовно-патогенних вірусних інфекцій, синдрому синусоїдної обструкції та сепсису.

Лікування хронічного вірусного гепатиту В тенофовіром можливе, тому що негативної взаємодії цього препарату з доцетакселом немає.

Паклітаксел — це протипухлинний препарат рослинного походження групи таксанів, який викликає необоротну полімеризацію білків мікротрубочок клітинної цитоплазми. Він призначається при недрібноклітинному раку легень, карциномі яєчника та молочної залози. Із побічних реакцій найчастіше зустрічаються виражена нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, артеріальна гіпотензія, аритмії, парестезії, підвищення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ.

Кетоконазол може пригнічувати метаболізм паклітакселу. Паклітаксел у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами може бути пов'язаний з реактивацією гепатиту В, розвитком умовно-патогенних вірусних інфекцій, синдрому синусоїдної обструкції або сепсису.

Гемцитабін — це протипухлинний засіб групи антиметаболітів, структурний аналог піримідину. Підвищення рівня амінотрансферази в сироватці крові спостерігається у 90 % пацієнтів, які отримують циклічну терапію гемцитабіном. Більшість випадків відзначались прогресуючим холестазом і печінковою недостатністю, що розвиваються після декількох циклів терапії в пацієнтів із попередніми хронічними захворюваннями печінки (гепатит С, алкогольна хвороба печінки), або значними печінковими метастазами, або місцевою інвазією.

Метотрексат — антагоніст фолієвої кислоти, що інгібує відновлення фолієвої кислоти і ріст клітин тканини. Метотрексат викликає підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові, тому тривала терапія була пов'язана з розвитком жирових захворювань печінки, фіброзу і цирозу. Спільне введення фолієвої кислоти зменшує частоту підвищення рівня сироваткового ферменту. Симптоми зазвичай відсутні до проявів цирозу, а печінкові проби, як правило, нормальні або мінімально і швидко минулі. Протипоказане застосування препарату при рівні білірубину > 85,5 мкмоль/л.

Низька доза, тривала терапія метотрексатом також пов'язані з випадками реактивації гепатиту В у пацієнтів з HBsAg, без HBsAg та з нормальним рівнем АлАТ, без виявлення або низького рівня ДНК HBV перед початком лікування метотрексатом.

Існує конкуренція за активні механізми ниркового транспорту при одночасному застосуванні тенофовіру та метотрексату. Оскільки метотрексат і тенофовір можуть викликати канальцеву токсичність, слід уникати використання тенофовіру ДФ при одночасному або недавньому застосуванні нефротоксичного лікарського засобу.

Метотрексат є субстратом білка стійкості до раку молочної залози, а його концентрації можуть збільшуватися через інгібування софосбувіром/велпатасвіром.

Цисплатин застосовується при метастатичних несеїномних пухлинах яєчка, поширеному раку яєчника, сечового міхура, плоскоклітинному раку голови та шиї, які рефрактерні до традиційних методів терапії. До побічних ефектів цисплатину належать: кумулятивна, залежна від дози ниркова недостатність та ототоксичність, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, нудота, блювання, периферичні нейропатії, гіпокальціємія, судоми. Препарат має хімічну взаємодію з алюмінієм та викликає гепатотоксичний ефект.

Призначення тенофовіру при хронічному гепатиті В слід уникати при одночасному або недавньому застосуванні нефротоксичного засобу. Якщо одночасне застосування тенофовіру ДФ та нефротоксичних препаратів є неминучим, функції нирок необхідно контролювати щодня.

Таким чином, в онкологічних хворих необхідно проведення гепатопротекції на попередньому етапі перед хіміотерапією, протягом лікування та після хіміотерапії. Це обумовлене високим ризиком розвитку істинного медикаментозного гепатиту, що індукується дозозалежно протягом декількох годин або днів, або ідіосинкразійного медикаментозного гепатиту — малопередбачуваного, який не залежить від дози, в невеликій кількості випадків розвивається протягом днів або тижнів.

Похилий вік сприяє розвитку дозозалежних медикаментозних гепатитів із синдромом холестазу, молодий вік — появі симптомів ідіосинкразійного медикаментозного гепатиту аутоімунної етіології. Неалкогольний стеатогепатит — це захворювання, що супроводжується зниженням інтенсивності біотрансформації, а при наявності внутрішньопечінкового холестазу — і зменшенням кліренсу ЛЗ.

Метотрексат, що застосовується при лікуванні псоріазу, ревматоїдного артриту, системних захворювань сполучної тканини, може індукувати жировий гепатоз і прогресуючий фіброз печінки. Тамоксифен — антагоніст естрогенових рецепторів, асоційований із неалкогольним стеатогепатитом. Застосування хіміотерапевтичних засобів 5-фторурацилу й іринотекану індукує прогресування неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки.

Багато медикаментозних засобів асоційовані з медикаментозним автоімунним гепатитом, який становить близько 9 % від загального числа випадків автоімунного гепатиту. Причому автоімунне пошкодження печінки становить 9 % від усіх медикаментозних гепатитів. До індукторів медикаментозного автоімунного гепатиту слід віднести нітрофурані, мікоциклін, диклофенак, статини й антитіла до фактора некрозу пухлини.

До біохімічних маркерів медикаментозних гепатитів відноситься підвищення активності АлАТ більш ніж у 5 разів, АсАТ — більш ніж у 2 рази в поєднанні з підвищенням активності ГГТП, а також підвищення активності АлАТ більш ніж у 3 рази з одночасним підвищенням концентрації загального білірубину в 2 і більше разів. Поєднана висока активність АлАТ і ГГТП зазвичай свідчить про холестатичний варіант ЛГ і супроводжується високою активністю ЛФ.

Для запобігання прогресуванню більшості захворювань печінки необхідна рання діагностика. Також важливо розуміння причин, чинників ризику, зміна способу життя пацієнта, призначення адекватної медикаментозної терапії.

При лікарському гепатиті, викликаному парацетамолом, специфічним антидотом є N-ацетилцистеїн. Він може бути використаний разом з таблетованим преднізолоном при інших етіологічних агентах токсичного гепатиту. При ретроспективному аналізі встановлено, що при тяжкому ідіосинкразійному гепатиті, індукованому флупіртином, у 21 хворого внутрішньовенне використання 10 г N-ацетилцистеїну протягом 7 днів і преднізолону в дозі 1 мг/кг призводило до істотного поліпшення біохімічних показників сироватки крові на 14-ту добу лікування.

При призначенні хіміотерапії доцільні оцінка стану печінки, підбір препаратів з мінімальною гепатотоксичністю, компенсація зниженої концентрації адеметіоніну. Протягом введення хіміопрепаратів застосування препарату гептрал вірогідно скорочує підвищення біохімічних маркерів цитолізу (АлАТ, АсАТ) і холестази (ГГТП, ЛФ), що дозволяє дотримуватися схеми та курсу хіміотерапії, запобігає прогресуванню фібротичних змін у тканинах печінки онкологічних хворих.

Гептрал має подвійний фокус дії — на печінку і головний мозок. Він знижує рівень біохімічних маркерів при внутрішньопечіночному холестазі на 7-й день терапії та патологічну втому у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

Зниження кількості глутатіону в гепатоцитах у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки може бути наслідком зниження рівня адеметіоніну і здатне провокувати окислювальний стрес. Глутатіон виконує

низку важливих функцій, включаючи нейтралізацію вільних кисневих радикалів, обмін тіосульфідів, зберігання і перенесення цистеїну, кон'югацію і нейтралізацію реактивних метаболітів при біотрансформації ксенобіотиків. Терапія адеметіоніном (гептрал) підвищує концентрацію глутатіону у тканинах печінки та ефективно поповнює виснажений пул глутатіону.

Ефективність препарату гептрал у терапії медикаментозно-індукованого ураження печінки була підтверджена в мультицентровому неінвазивному обсерваційному дослідженні (Перламутрова Ю., 2014). Результати дослідження продемонстрували, що вже на 14-й день лікування застосування гептралу значно знижує такі біохімічні показники, як загальний білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза та ГГТП, а також зменшує клінічні симптоми внутрішньопечінокового холестази: жовтяницю, свербіж, втому.

Аналіз 16 клінічних досліджень з різним дизайном за участю 3400 пацієнтів з різними захворюваннями печінки показав значне зменшення втоми вже на 7-й день терапії. Така ефективність гептралу обумовлена його швидким включенням у біохімічні реакції та метаболічні процеси в організмі.

Гептрал випускається у двох формах — ін'єкційній та таблетованій. Ін'єкційна форма гептралу при внутрішньовенному введенні забезпечує 100% biodostupність у крові, при внутрішньом'язовому — 96%. Його надходження в печінку здійснюється через печінкову артерію. Таблетована форма гептралу всмоктується в тонкому кишечнику, надходження в печінку відбувається через воротну вену. Адеметіонін метаболізується і починає працювати вже при першому проходженні крізь печінку.

При медикаментозному ураженні печінки рекомендоване застосування степ-терапії: 1–2 флакони гептралу по 500 мг на добу протягом двох тижнів з переходом на таблетовану форму — 2–3 таблетки по 500 мг на добу протягом 2 місяців.

При медикаментозній гепатотоксичності оригінальний адеметіонін (гептрал) здійснює корекцію гепатотоксичності: зменшує симптоми внутрішньопечінокового холестази (жовтяницю, свербіж, підвищену втому) і нормалізує біохімічні показники (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛФ, білірубін), тим самим значно покращуючи якість життя.

З доповіддю «Лікування BRCA-позитивного метастатичного раку молочної залози: обмежені можливості чи нові горизонти» виступив доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Зотов Олексій Сергійович.

Одне з перших згадувань про спадковий рак молочної залози відноситься до 1886 року, коли Поль Брока у книзі «Лікування пухлин» детально описав родини з раком молочної залози в декількох поколіннях. Він припустив, що РМЗ у цих родин був спадковим, що був наявним у латентному стані до старшого віку, а потім прогресував до маніфестної злоякісної пухлини.

J.E. Lane-Clayton — основоположниця епідеміології, першовідкривач використання когортних дослі-

джені і дослідженні типу «випадок — контроль», у 1926 році продемонструвала значно більшу смертність від РМЗ серед жінок, матері яких померли від цієї хвороби, порівняно з жінками, чиї матері померли з інших причин.

У 40-х роках минулого століття британський лікар, піонер застосування променевої терапії Sir David Waldron Smithers виявив спадкову схильність до РМЗ.

М.-С. King для ідентифікації генетичного субстрату спадкового РМЗ застосувала метод популяційного математичного моделювання та еволюційної генетики. На початку 1980-х років епідеміологи програми SEER Національного інституту раку США інтерв'ювали 1579 пацієнток старше 55 років з раком молочної залози для встановлення сімейного анамнезу РМЗ та раку яєчників (РЯ).

М.-С. King та її колеги рекрутували 23 родини, що склалися із 329 осіб, із яких у 146 діагностували інвазивний РМЗ. Були відібрані родини, в яких відзначались випадки РМЗ у молодих осіб, висока частота білатерального ураження та підвищена частота раку грудної залози в чоловіків. Використовуючи зразки крові кожного члена родини, група М.-С. King генотипувала 173 різні маркери, кожен із яких був зіставлений з ймовірністю розвитку РМЗ у кожній із родин.

Після стратифікації родин за віком виникнення РМЗ дослідницька група М.-С. King ідентифікувала ділянку хромосоми 17q21, наявність якої зумовлювала схильність до раннього РМЗ з дуже високою ймовірністю, та запропонувала назву для нового, поки що не встановленого остаточного гена — BRCA1.

Існування гена схильності до РМЗ та можливість ідентифікувати його клонуванням викликало величезний інтерес у провідних лабораторіях, урядових колах, університетах та медичному бізнесі. Після опублікування результатів у жовтні 1990 року на конференції American Society of Human Genetics розпочалося змагання дослідницьких колективів за пріоритет ідентифікації та клонування гена.

Marc Henry Skolnick та його дослідницька група у лютому 1994 року локалізувала ген BRCA1 та секвенувала його, через рік група М. Страттона ідентифікувала ген BRCA2 13q12-q13.

Після визначення розташування та послідовності генів BRCA1 та BRCA2 компанія Myriad отримала низку патентів, які надали їй виняткове право протягом 20 років ізолювати гени BRCA1 та BRCA2 або будь-який ланцюг із 15 або більше нуклеотидів усередині них, а також виключне право на створення синтетичної комплементарної ДНК BRCA. Myriad стала єдиною компанією, яка могла проводити тест на BRCA 1/2 вартістю від 3000 до 4000 доларів, що забезпечило їй прибуток у 57 мільйонів доларів до червня 2013 року. Хоча технології, описані в патентах, є частиною процесу тестування Myriad BRCA1/2, важливо зазначити, що патенти Myriad не охоплювали жодних унікальних методів тестування.

Один із вчених, робота яких була припинена, доктор Harry Oster, подав до суду на визнання патентів Myriad недійсними, до нього приєдналися інші ліка-

рі, пацієнти та громадські групи. Відразу після ухвали Верховного суду про визнання недійсними деяких патентів Myriad інші компанії почали пропонувати дешевше тестування BRCA1/2 — за ціною приблизно від 1000 до 2300 доларів за тест.

Слід відзначити, що BRCA1 та BRCA2 — людські гени, що виробляють білки та беруть участь у репарації ДНК. При мутації будь-якого з цих генів вироблення ДНК може відбуватися неправильно, що може призвести до розвитку раку.

Мутації BRCA бувають спадковими (гермінальні) або соматичними. У значній частці осіб із позитивним статусом BRCA діагностується рак молочної залози в ранньому віці — приблизно на 20 років раніше, ніж у загальній популяції РМЗ. Його поширеність становить 2,7–6,1 %, метастатичного раку — 2,7–4,3 %.

Доведено, що у клітинах, яким не вистачає функціональних BRCA1 або BRCA2, гомологічна рекомбінація є дефіцитною і відновлення ДНК проходить через більш схильні до помилок шляхи. Це може призвести до розвитку раку молочної залози, простати, яєчників або підшлункової залози. Дефіцит протеїнів BRCA1 або BRCA2 виникає через гермінальну або соматичну мутацію, епігенетичну інгібіцію BRCA.

Механізми репарації ДНК здійснюються таким чином: ДНК зазнає пошкодження, що викликають цілу низку уражень, включаючи одноланцюгові та дволанцюгові розриви. BRCA1/2-залежні механізми відповідають за репарацію дволанцюгових розривів, PARP1-залежні механізми беруть участь у репарації одноланцюгових розривів. PARP залучається до місць пошкодження ДНК і зв'язується з одноланцюговим розривом. Далі фермент PARP модифікується, продукуючи полі(АДФ-рибоза, PAR) ланцюги. Після відновлення ДНК комплекс PARP дисоціює.

Інгібування активності PARP і, як наслідок, процесу ексцизійної репарації основ за умов порушення процесу гомологічної рекомбінації (наприклад, при мутаціях BRCA1/2) призводить до апоптозу пухлинних клітин. Крім прямого блокування ферментативної активності PARP, PARP-інгібітори також захоплюють PARP-білки на ДНК («trap» PARP), внаслідок чого утворюється неактивний комплекс із пошкодженою ДНК, що додатково блокує процес репарації та реплікації ДНК. Таке поєднане пригнічення процесів репарації ДНК і загибель пухлинних клітин називається принципом синтетичної летальності.

В інтернаціональному відкритому рандомізованому дослідженні EMBRACA фази III порівнювалась ефективність PARP-інгібітора талазопарибу та хіміотерапії у лікуванні BRCA-раку молочної залози. У дослідженні взяла участь 431 пацієнтка із 16 країн та 145 сайтів з HER2 негативним місцево-поширеним або метастатичним РМЗ та гермінальною мутацією BRCA1 або BRCA2.

При дослідженні використовувались такі фактори стратифікації: кількість попередніх ліній хіміотерапії (ХТ) (0 або ≥ 1), TNBS або HR+, в анамнезі метастазування ЦНС або відсутність метастазів ЦНС. Всі пацієнтки були рандомізовані на дві групи у співвідношен-

ні 2 : 1 — групу талазопарибу ($n = 287$) 1 мг перорально 1 раз на добу та групу хіміотерапії ($n = 144$), призначеної за вибором лікаря (ТВЛ): капацитабін, ерибулін, гемцитабін або віпорельбін.

Як первинна кінцева точка була визначена виживаність без прогресування (ВБП) на підставі оцінки ознак прогресування за критеріями RECIST 1.1 незалежними експертами. Як вторинні кінцеві точки були обрані загальна виживаність (ЗВ), частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), коефіцієнт клінічної користі. Обсерваційними точками була тривалість відповіді та результати, повідомлені пацієнтами.

Критерії виключення із дослідження: на останній біопсії позитивний рак молочної залози до рецептора епідермального фактора росту 2 (HER 2) людини, лептоменінгеальна хвороба, попереднє лікування інгібітором PARP, відомий ВІП-позитивний або активний вірус гепатиту С або гепатиту В.

Результати дослідження EMBRACA показали, що лікування талазопарибом статистично вірогідно продовжувало ВБП (за оцінкою BICR) порівняно з пацієнтами, які отримували ТВЛ. Медіана ВБП становила 8,6 міс. у групі терапії талазопарибом проти 5,6 міс. у групі хіміотерапії.

У всіх клінічно значущих підгрупах середня ВБП була вищою у групі талазопарибу порівняно з ХТ, при цьому попереднє застосування платини призводило до лише 95% ДП з верхньою межею, що перевищує 1,0. Існував знижений ризик прогресування при застосуванні талазопарибу проти ХТ для всіх підгруп.

Субаналіз за рецепторною експресією показав, що талазопариб покращив середню ВБП у підгрупах TNBC — 5,8 та 2,9 міс. відповідно, в підгрупі HR+ — 9,4 та 6,7 міс. відповідно.

У групах пацієнтів із попереднім застосуванням платини або без нього талазопариб продемонстрував чисельне поліпшення ВБП з ХТ PCT, хоча статистична значущість була досягнута лише у групі без попереднього застосування платини — 8,8 та 5,8 міс. відповідно.

Талазопариб також показав перевагу у ВБП у пацієнтів з метастазами в анамнезі. У групі талазопарибу медіана ВБП становила 5,7 міс., у групі ХТ — 1,6 міс. Окрім того, перевага талазопарибу порівняно з ХТ визначалась у пацієнок незалежно від лінії терапії: без попередньої ХТ — 9,8 і 8,7 міс., з 1 лінією ХТ — 8,1 і 4,6 міс., з ≥ 2 ліній ХТ — 5,8 і 4,2 міс.

При аналізі вторинних кінцевих точок було виявлено, що частота об'єктивної відповіді для талазопарибу становила 50,2 %, для ХТ — 18,4 %, середня тривалість відповіді (обсерваційна кінцева точка) — 6,5 та 3,9 міс. відповідно, що також підтверджує перевагу талазопарибу. Загальна виживаність пацієнтів у групі талазопарибу становила 19,3 місяця і перевершувала таку у групі ХТ.

Серед побічних ефектів при призначенні талазопарибу найбільш часто виявлялись реакції з боку кровеносної системи (анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія), алопеція і втомлюваність.

Статистично значуще поліпшення оціненої загальної зміни показників якості життя порівняно з вихідним показником спостерігалось у тих пацієнтів, які

отримували талазопариб (+2,1), тоді як у пацієнтів, які отримували ХТ PCT, спостерігалось значне погіршення (−5,7).

Враховуючи результати даного дослідження, NCCN щодо РМЗ з мутаціями BRCA1 та BRCA2 рекомендувала для їх лікування олапариб або талазопариб. В рекомендаціях ESMO підкреслюється, що для пацієнтів з мутаціями gBRCA монотерапія PARP (олапарибом або талазопарибом) є кращим варіантом лікування у випадку наявності в них потрібного негативного РМЗ (IA, 78 %). Монотерапія PARP асоціюється з підвищенням тривалості ВБП, покращенням якості життя та сприятливим профілем токсичності.

Висновки:

- позитивний mBRCA-статус виявляється у 3–6 % пацієнок з РМЗ, частіше (до 15 %) при TNBC, але абсолютна кількість пацієнок з ER+ пухлинами буде більшою;

- синтетична летальність — поєднання пригнічення процесів репарації ДНК, що веде до апоптозу пухлинних клітин при BRCA молочної залози, може бути забезпечене використанням інгібіторів PARP;

- інгібітор PARP талазопариб у монорежимі (пероральні капсули) демонструє ефективність (порівняно з ХТ) при метастатичному mBRCA РМЗ — як раніше лікованого, так і наївного;

- талазопариб має прийнятний рівень токсичності, переважно гематологічної (анемія, тромбоцитопенія);

- клінічні дослідження з талазопарибом, що тривають, обіцяють нові дані та розширення показань для його застосування.

Про хронічний больовий синдром в онкологічних паліативних пацієнтів, а також про сучасні методи його діагностики та лікування розповів доктор медичних наук, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини Інституту сімейної медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика Царенко Анатолій Володимирович.

Сучасна цивілізація досягла значних здобутків у різних сферах, проте кожна сучасна людина неминуче зустрічається з тяжкими, а іноді й невиліковними хворобами, стражданнями та смертю. Значною мірою це стосується пацієнтів літнього віку, а також осіб, у яких діагностують онкологічні чи інші захворювання, що загрожують життю або обмежують його. Тому сьогодні у багатьох країнах світу та в Україні створюються та розвиваються системи/служби паліативної та хоспісної допомоги (ПХД). Це є одним із найбільш пріоритетних медико-соціальних і гуманітарних завдань урядів та суспільства, що зумовлено невпинно зростаючою кількістю паліативних пацієнтів.

Саме ПХД, як інтегральна складова охорони здоров'я та соціального захисту населення, зобов'язана забезпечувати максимально досяжну якість життя паліативних пацієнтів та членів їх родин, утверджувати цінність життя та надавати гідності процесу вмирання.

Рівень надання ПХД і паліативного догляду населенню — це напрямок діяльності центральних і регіональних органів державної влади, за яким у сьогодніш-

ньому світі оцінюють цивілізованість нашої держави та гуманність суспільства взагалі.

24.05.2014 року на 67-й сесії ВООЗ було прийнято першу в історії людства Глобальну резолюцію «Зміцнення паліативної медичної допомоги як одного з компонентів комплексного лікування протягом усього життєвого циклу». Підкреслюючи глобальне значення ПХД, ВООЗ визначила, що належна організація надання ПХД населенню повинна розглядатися як пріоритет національних політик країн у сфері охорони здоров'я.

Згідно з визначенням, даним ВООЗ, паліативна допомога — це підхід, який дозволяє покращити якість життя пацієнтів із захворюваннями, що загрожують їх життю або обмежують його, та членів їх родин шляхом запобігання та полегшення страждань (ВООЗ, 2014).

Для нашої країни це також є актуальною проблемою. Впродовж останніх десятиліть медико-демографічна ситуація в Україні характеризується швидким постарінням населення та високим рівнем захворюваності і смертності від тяжких хронічних захворювань та їх ускладнень, особливо серед людей похилого віку, що зумовлює збільшення потреби у ПХД. Так, в Україні потреба у паліативній і хоспісній допомозі у 2019 року становила 457 093 особи, або 1078,4 на 100 тис. населення.

Зазначена ситуація ставить перед системою охорони здоров'я та соціального захисту населення нові виклики, зокрема створення і розвиток системи доступної, якісної й ефективної ПХД. Нарешті керівництво МОЗ зрозуміло важливість ПХД: наказ МОЗ України від 04.06.2020 року № 1308 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні», Директорат якості життя координує надання ПХД, експертні та робочі групи розробляють НПБ, НСЗУ у 2021 році уклала контракти із 736 ЗОЗ щодо надання ПХД.

Але скільки б в Україні не створили стаціонарних ЗОЗ ПХД, більшість паліативних пацієнтів завершують своє біологічне життя вдома, під наглядом лікарів первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) і, зокрема, лікарів загальної практики — сімейних лікарів (ЗП-СЛ) або фельдшерів, що регулюється наказом МОЗ України від 19.03.2018 р. № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» і наказом МЗ України від 29.07.2016 р. № 801 «Про затвердження Положення про центр або амбулаторію первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та положень про його підрозділи», де зазначено, що одними з основних завдань лікарів ЗП-СЛ у центрах та амбулаторіях ПМСД є надання паліативної допомоги пацієнтам, у тому числі виконання знеболювальних заходів з використанням наркотичних речовин.

Основними клінічними проблемами в паліативних пацієнтів у термінальний період життя є хронічний больовий синдром, респіраторний синдром, задишка, пролежні, трофічні виразки, розпади пухлин, розлади травлення, ракова кахексія, набряки, лімфостаз, тривога та страх вмирання, депресія, когнітивні розлади, знесилення, ксеростомія, свербіж, нудота, блювання, гикавка.

Однак найбільш складним і одним із найважливіших симптомів у онкологічних паліативних пацієнтів є хронічний больовий синдром. Виражений больовий синдром на фоні прогресування злоякісних новоутворень мають 60–80 % хворих, які потребують призначення наркотичних анальгетиків. В Україні щороку понад 1,2 млн осіб потенційно потребують ефективного знеболювання наркотичними анальгетиками.

Біль — це неприємне відчуття й емоційне переживання, пов'язане з дійсним пошкодженням тканин або описане як пошкодження тканин (IASP, 2012). Реакція на біль може значно відрізнятись не тільки в різних людей, але й в однієї людини залежно від умов, в яких він виникає.

Залежно від тривалості біль поділяється на гострий та хронічний. Гострий біль — біль, пов'язаний із гострим пошкодженням тканин — травматичним або внаслідок захворювання, з порушенням функції мускулатури чи внутрішніх органів як результат подразнення соматичних або вісцеральних рецепторів. За часом гострий біль зазвичай триває стільки, скільки триває дія власне ушкоджуючого фактора чи його наслідків (дні або тижні). Поведінка хворого з гострим боєм є типовою: збудження/нерухомість, ознаки стимуляції вегетативної нервової системи.

Хронічний біль — це біль, що зберігається після видалення гострого больового ушкодження, біль, викликаний хронічним ушкодженням, яке із розвитком викликає постійну стимуляцію ноцицепторів або повторюється протягом тижнів, місяців, років. Чим довше триває хронічний біль, тим більш руйнівною силою він стає. Хронічний біль постійно підриває біологічну, соціальну й економічну сфери життєдіяльності хворого, його поведінку, ментальність і життя в цілому.

При злоякісних новоутвореннях основними причинами хронічного больового синдрому є:

- 1) первинні, зумовлені власне пухлинним процесом (компресія, проростання пухлини в м'які тканини, деструкція внутрішніх органів);
- 2) вторинні, внаслідок ускладнень пухлинного процесу (патологічні переломи кісток, некроз і розпад пухлини, поліміозити);
- 3) паранеопластичні синдроми (сенсорна канцероматозна нейропатія, остеоартропатія);
- 4) біль, зумовлений лікуванням (хірургічним, поліхіміотерапією, променевою терапією);
- 5) больовий синдром, спричинений іншою патологією (остеохондроз хребта, поліартрит, цукровий діабет).

Існують різні варіанти болю: нейропатичний, ноцицептивний та змішаний. Ноцицептивний біль виникає внаслідок подразнення периферичних больових рецепторів — ноцицепторів і, в свою чергу, поділяється на соматичний (при стимулюванні больових рецепторів шкіри, м'яких тканин, м'язів і кісток, вrostанні пухлини) та вісцеральний біль (при стимулюванні больових рецепторів внутрішніх органів). Ноцицептивний біль описується пацієнтами як глибокий, пульсуючий, тупий, місцевий або поширений, поверхневий або глибокий, різної інтенсивності.

Нейропатичний біль виникає у зв'язку з повним або неповним ушкодженням мієлінової оболонки периферичних або центральних шляхів — периферичних нервів, корінців, стовбурів або сплетень (компресія, розсічення тканин, інфільтрат, ішемія, метаболічні порушення, токсична дія). Нейропатичний біль описують як пекучий, нападopodobний, стріляючий, електричний, як поколювання, бігання мурашок, дзвін у вухах, оніміння або у вигляді інших патологічних відчуттів. Можуть зберігатися дизестезії, алодинія, каузалгія, парестезії. Характерні неврологічні зміни (рухові, чутливі, вегетативні). Локалізація змін — у ділянці іннервації, зазвичай корінцева. Локалізація в кінцівках переважно дистальна, з поширенням у проксимальну частину.

Головне завдання лікаря при наданні ПХД пацієнту — це діагностика, контроль і лікування болю. Діагностика болю є детальною оцінкою його причини і комплексною оцінкою характеристик хронічного болю. Контроль болю — це постійний моніторинг і переоцінка у процесі медичної допомоги. Лікування — це управління болем, підбір індивідуальних схем лікування згідно з сучасними підходами і принципами ВООЗ та національними клінічними протоколами.

Слід відзначити, що силу, інтенсивність болю до початку та під час лікування оцінює сам пацієнт. Індивідуальні схеми знеболювання з підбором необхідних лікарських засобів у кожному конкретному випадку базуються на врахуванні причин виникнення хронічного болю, ступеня інтенсивності болю, типу болю за патогенетичним механізмом та оцінки впливу болю на пацієнта.

Для описування болю використовують схеми OLD CAR та ABCDE.

Наприклад, OLD CAR:

- O (Onset) — виникнення (коли, з чим пов'язаний);
- L (Location) — локалізація (може бути багато болевих місць);
- D (Duration) — тривалість (як довго, постійний, переривчастий);
- C (Characteristics) — властивості (ноцицептивний, нейропатичний);
- A (Aggravating factors) — фактори, що поглиблюють біль (рух, сидіння, ковтання);
- R (Relieving factors) — фактори, що зменшують біль;
- T (Treatment) — лікування.

Схема ABCDE:

- A (Ask + Assess) — регулярно запитувати про біль + систематично оцінювати;
- B (Believe) — вірити пацієнту та членам його родини;
- C (Choose) — вибрати методи знеболювання, які підходять пацієнту;
- D (Deliver) — надавати допомогу своєчасно, раціонально та узгоджено;
- E (Empower) — надавати пацієнтам і членам родини можливість брати участь у прийнятті рішень.

Практично усі онкологічні пацієнти відчувають біль на будь-якому етапі пухлинного процесу. У 69 % пацієнтів

біль утрудняє звичайну повсякденну активність, у 67 % — викликає занепокоєння, у 52 % — заважає виконувати професійну роботу, у 51 % — заважає концентруватися або мислити, у 31 % — погіршує нічний сон, у 30 % — обмежує самообслуговування.

Слід зазначити, що існує поняття «проривний біль», яке включає спонтанний і спровокований біль. Спонтанний біль виникає раптово, без причини, яку можна передбачити, спровокований біль — це біль, викликаний провокуючими факторами: довільною (прогулянка, рух) або мінімальною дією (кашель, медичні процедури). Своєчасне лікування проривів болю анальгетиками короткої дії сприяє кращому контролю болю, знижує невинуватене підвищення доз пролонгованих опіоїдних анальгетиків.

На сьогодні сучасним методом контролю хронічного болювого синдрому в паліативних пацієнтів є застосування фентанілової трансдермальної терапевтичної системи фентаніл М Сандоз. Фентаніл є синтетичним опіоїдним анальгетиком, що взаємодіє переважно з μ -опіоїдним рецептором. Його основними терапевтичними ефектами є знеболювання та седативна дія. Фентаніл М Сандоз забезпечує постійне системне вивільнення фентанілу впродовж 72 годин після аплікації. Після накладання пластиру з фентанілом шкіра під пластиром абсорбує його, а депо фентанілу концентрується у верхніх шарах шкіри з подальшим надходженням фентанілу до системного кровообігу.

Біодоступність фентанілу при трансдермальній застосуванні становить 92 %. Після першої аплікації пластиру концентрація фентанілу в сироватці крові поступово збільшується, зазвичай вирівнюється через 12–24 години і залишається відносно постійною протягом решти 72-годинного періоду застосування. До кінця другого 72-годинного періоду аплікації досягається рівноважна концентрація в сироватці крові, яка підтримується за допомогою наступних аплікацій пластиру того ж дозування.

Після видалення пластиру залежно від клінічних симптомів концентрація фентанілу у плазмі крові знижується поступово та досягає 50 % у межах 20–27 годин.

Призначення трансдермальної терапевтичної системи фентаніл М Сандоз показано для лікування тяжкого хронічного болю в дорослих пацієнтів, які потребують безперервного тривалого застосування опіоїдів. Вона необхідна при довготривалій терапії тяжкого хронічного болю в дітей віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками.

У хірургії трансдермальна терапевтична система фентаніл М Сандоз призначається для періопераційного знеболювання, при вісцеральному болю, що вимагає знеболювання, щоб уникнути болювого шоку. У травматології фентаніл М Сандоз використовується як швидка і невідкладна допомога (тяжкі травми, опіки з загрозою болювого шоку). Він призначається у кардіології при інфаркті міокарда, нестабільній стенокардії, сухому перикардиті, в неврології — при сириномієлії, фантомному болю, оперізуючому лишай, розсіяному склерозі, ішіалгії, периферичній нейропатії з сильним

больовим синдромом, периферичному і центральному хронічному болі. Також трансдермальна терапевтична система фентаніл М Сандоз застосовується у нейрохірургії при травмах нервів, після хіміотерапії та при виникненні цитотоксичної полінейропатії.

Безперечними перевагами трансдермальної терапевтичної системи фентаніл М Сандоз є те, що вона є найбільш сильним анальгетиком, у 100 разів сильнішим, ніж морфін, і забезпечує стабільний контроль болю протягом 72 годин при правильно підібраній дозі та правильному застосуванні. Також трансдермальна терапевтична система фентаніл М Сандоз має широкий вибір дозування — 25, 50, 75, 100. Вона має просте застосування завдяки періодичній зміні пластирів кожні 3 дні та просту утилізацію. Це препарат вибору для пацієнтів з порушенням ковтання при відсутності уражень шкіри.

До недоліків препарату відносяться тривалий період накопичення (починає діяти не раніше, ніж через 12 годин) та можливий розвиток контактної дерматиту.

Перед застосуванням необхідно відкрити пластир та накласти його на підготовлену ділянку шкіри. Для цього у місці аплікації треба зістригти волосся, промити це місце водою. Акуратно дістати пластир і притиснути на 30 с, позначити дату і час аплікації. Вимити руки після маніпуляції.

Перша аплікація пластиру починає працювати через 12–18 годин, тому під час неї може знадобитися застосування інших швидкодіючих анальгетиків. Корекція дози пластиру відбувається не раніше, ніж через 72 години, і не більше, ніж на 25 мкг. Категорично забороняється різати пластир. Також слід уникати зовнішніх джерел тепла.

Якщо пластир відклеївся, то можна приклеїти його по краях смужками медичного лейкопластиру, якщо він відклеївся повністю, його потрібно замінити на новий, але вже на іншій ділянці шкіри.

При прийомі водних процедур необхідно дотримуватися таких правил: температура води не повинна бути вище 37 °С, не треба направляти сильний струмінь води на пластир, терти ділянку аплікації мочалкою або рушником, перед прийняттям ванни слід захистити аплікацію наклеюванням поліетиленової плівки.

Використані пластирі можуть містити значний залишок активної речовини. Тому використані системи слід скласти навпіл липкою стороною всередину таким чином, щоб адгезив не був незахищеним, і потім утилізувати в недоступному для дітей місці.

Дози препарату фентаніл М Сандоз підбираються індивідуально залежно від стану пацієнта і повинні регулярно оцінюватися після аплікації пластиру. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Пластирі розроблені таким чином, щоб в системний кровообіг вивільнялося 25, 50, 75, 100 мкг фентанілу на годину, що становить приблизно 0,6; 1,2; 1,8; 2,4 мг на добу. Для визначення дозування препарату фентаніл М Сандоз при переведенні пацієнта з пероральних або внутрішньовенних опіоїдів слід керуватися таблицею еквівалентності конверсії дозування. У подальшому дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи на

25 мкг/год для досягнення найнижчої ефективної дози залежно від відповіді на лікування та додаткових вимог до знеболювання.

Висновки:

— одним із найбільш складних і важливих симптомів у практиці лікуючого лікаря та лікаря ЗП-СЛ при наданні ПХД онкологічним пацієнтам є хронічний больовий синдром:

— сучасним методом контролю тяжкого хронічного больового синдрому в паліативних пацієнтів, які потребують безперервного тривалого застосування опіоїдних анальгетиків, є фентанілова трансдермальна терапевтична система фентаніл М Сандоз, що дозволяє забезпечити високу якість життя паліативних пацієнтів і членів їх родини;

— перевагами трансдермальної терапевтичної системи фентаніл М Сандоз є постійний контроль болю впродовж 72 годин, ефективність при болі будь-якої інтенсивності та різного генезу, низька кількість побічних ефектів, неінвазивний спосіб анальгезії, зручність застосування для пацієнтів і медперсоналу.

Клінічний онколог, радіолог Рослякова Тетяна Володимирівна виступила з доповіддю «Можливості лікування пацієнтів із ALK- та ROS1-позитивним недрібноклітинним раком легені».

Недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) — це найбільш поширений рак легені, який зустрічається у 85 % випадків. У більшості пацієнтів (до 75 %) він діагностується на пізніх стадіях, при цьому 5-річний коефіцієнт виживання для таких хворих становить лише 1 %. Тому системна терапія при НДКРЛ IV стадії повинна бути спрямована в основному на продовження життя та поліпшення його якості.

У 6,7–11,7 % випадків НДКРЛ виявляється гібридний ген ALK, який також присутній у пацієнтів із НМКРЛ. Однак частіше ген ALK виникає при аденокарциномі легені (2,4–5,6 %), рідко (< 1 %) — у пацієнтів з плоскоклітинною карциномою.

На сьогодні для діагностики ALK-позитивних пухлин використовуються чотири методи: флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH), імуногістохімія, полімеразна ланцюгова реакція із зворотною транскрипцією (RT-PCR) та секвенування ДНК. Найбільш простим і доступним серед них є імуногістохімія. При порівнянні результатів ІНС та FISH було виявлено, що 0 і 3+ бали, отримані при імуногістохімії, відповідають негативному і позитивному раку за FISH, тоді як 1+ і 2+ бали вимагають підтвердження FISH.

У серпні 2011 р. FDA був зареєстрований кскалорі (кризотиніб) — конкурентний інгібітор тирозинкінази рецепторів ALK, MET і ROS1 — як препарат, ефективний у лікуванні пацієнтів з ALK-позитивним занедбаним НДКРЛ, у 2016 р. показання були розширені для НДКРЛ з мутацією ROS1. У клінічних настановах ASCO і ESMO кризотиніб рекомендований для лікування пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ IV стадії.

Згідно з рекомендаціями NCCN 2021 р., для лікування НДКРЛ як засіб першої лінії також призна-

чається кризотиніб — ALK-інгібітор 1-го покоління. При прогресуванні пухлини на кризотинібі необхідно використовувати ALK-інгібітори 2-го та 3-го покоління — алектиніб або бригатиніб. Коли лікування починається з ALK-інгібіторів 2-го та 3-го покоління, при прогресуванні НДКРЛ наступним кроком буде застосування хіміотерапії. Тому раціональною терапією буде призначення ALK-інгібіторів 1-го покоління, потім — ALK-інгібіторів 2-го та 3-го покоління, і тільки після прогресування пухлини розглядається перехід на хіміотерапію (ХТ).

Результати першого клінічного дослідження PROFILE 1001 підтвердили високу протипухлинну активність таргетної терапії кризотинібом у хворих із транслокацією ALK. Частота об'єктивної відповіді становила 60,8 %, більшість пацієнтів вже отримали кілька ліній попередньої терапії. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила 9,7 міс. (Camidge D.R. et al., 2012).

Згідно з результатами рандомізованого клінічного дослідження III фази (PROFILE 100731) за участю пацієнтів з ALK-позитивним НДКРЛ, кризотиніб продемонстрував значну перевагу над стандартними режимами ХТ доцетакселом і пеметрекседом у другій лінії лікування. У це дослідження включено 347 пацієнтів, які були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1.

Відповідно до результатів дослідження, медіана ВБП становила 7,7 міс. у групі кризотинібу та 3 міс. у групі хіміотерапії. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) становила 65,3 % у групі кризотинібу порівняно з 20 % у групі хіміотерапії (Shaw A.T. et al., 2013).

У рандомізованому клінічному дослідженні III фази PROFILE 1014 (2014 р.) порівнювали ефективність кризотинібу та режиму «пеметрексед/препарати платини» як першої лінії лікування при поширеному ALK-позитивному НДКРЛ. У дослідження були включені 343 раніше не ліковані пацієнти.

Основними критеріями включення були: вік > 18 років; адекватна функція печінки, нирок, кісткового мозку; ALK-позитивний центральний FISH-аналіз; місцевий поширений, або рецидивуючий, або метастатичний неплоскоклітинний НДКРЛ; відсутність попереднього системного лікування поширеного раку; ECOGPS 0–2.

Пацієнти першої групи (n = 172) отримували кризотиніб 250 мг два рази на добу перорально з безперервним режимом дозування, другої (n = 171) — пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² або карбоплатин AUC 5–6 мг/мл/хв 1 раз на три тижні, ≤ 6 циклів. Після прогресування пухлини в хворих другої групи здійснювався перехід на кризотиніб.

Первинною кінцевою точкою була ВБП на підставі оцінки ознак прогресування за критеріями RECIST 1.1. Як вторинні кінцеві точки були обрані загальна виживаність (ЗВ), ЧОВ і безпека терапії.

Медіана ВБП у групі кризотинібу досягала 10,9 міс., в групі ХТ — 7,0 міс. (p < 0,0001). Ймовірність 1-річної виживаності у групі пацієнтів на кризотинібі становила 84 %, тоді як цей показник у групі пацієнтів на хіміотерапії дорівнював 78,4 %, через 18 місяців ці показники

становили 71,5 та 66,6 %, через 4 роки — 56,6 та 49,1 % відповідно.

Загальна виживаність у групі кризотинібу, а також у пацієнтів, які перейшли в цю групу, становила 59,8 місяця, що значно перевершувало ЗВ у групі ХТ — 19,2 місяця. У пацієнтів з метастазами в головний мозок ЗВ у двох групах статистично не відрізнялася.

Прийом кризотинібу як першої лінії терапії значно поліпшив показники частоти загальної відповіді порівняно з ХТ — 74 та 45 % відповідно. Тривалість відповіді була на 6 місяців довше в групі кризотинібу — 11,3 міс., у групі ХТ — 5,3 міс. Час до відповіді у групі кризотинібу був у 2 рази вище, ніж у групі ХТ (1,4 та 2,8 міс.).

Серед небажаних реакцій при прийомі кризотинібу найчастіше фіксувалися діарея, свербіж, нудота та підвищення рівня трансаміназ.

Пацієнти відзначали більш виражену ефективність кризотинібу, застосування якого забезпечувало значне поліпшення якості життя (Solomon V.J. et al., 2014).

Таким чином, результати дослідження демонструють перевагу показників ВБП, ЧОВ при прийомі кризотинібу порівняно з пеметрекседом + хіміотерапією препаратами платини в пацієнтів, які раніше не лікували поширений ALK-позитивний НДКРЛ. Терапія кризотинібом у першій лінії терапії значуще збільшувала ВБП порівняно з ХТ та асоціювалася зі значно більш високою частотою відповіді. Початок першої лінії терапії кризотинібом у пацієнтів з ALK-перебудовами максимально збільшує ймовірність отримання користі від таргетної терапії, спрямованої на ALK.

У багатоцентровому багатонаціональному непорівняльному дослідженні 1001 вивчали застосування кризотинібу як монотерапії для лікування ROS1-позитивного НДКРЛ. Загалом 53 пацієнти з ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ були включені в дослідження на момент припинення збору даних, у тому числі 46 пацієнтів, які раніше отримували лікування ROS1-позитивного поширеного НДКРЛ, і обмежене число пацієнтів (n = 7), які раніше не отримували системного лікування. Первинною кінцевою точкою ефективності був показник частоти об'єктивної відповіді за критеріями RECIST. Вторинними точками були час до реакції пухлини, тривалість відповіді, ВБП і ЗВ. Пацієнти отримували кризотиніб у дозуванні 250 мг перорально 2 рази на добу.

Результати дослідження продемонстрували, що призначення кризотинібу забезпечувало 5-річну виживаність більш ніж у 50 % пацієнтів. Медіана тривалості лікування становила 22,4 місяця. Було зареєстровано 6 повних відповідей і 32 часткові відповіді, частота об'єктивної відповіді — 72 %. Медіана тривалості відповіді становила 24,7 місяця, медіана ВБП — 19,3 місяця, медіана загальної виживаності — 51,4 місяця. Все це свідчить про безумовну ефективність кризотинібу в пацієнтів з ROS1-мутацією + НКДРЛ.

Ксалкорі (кризотиніб) призначається у дозі 500 мг/день — по 250 мг 2 рази, вранці та ввечері. При необхідності можливо зменшити дозу до 400 мг/день —

двічі по 200 мг — або до 250 мг на день, що залежить від індивідуальної переносимості та безпеки призначення препарату.

Доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Зотов Олексій Сергійович виступив с доповіддю «Роль і місце таксанів в терапії раку молочної залози».

У 1958 році Американський національний інститут раку розпочав програму активного пошуку протипухлинних ліків. На початку 60-х років XX ст. Джонатаном Хартвеллом був організований збір рослин із США для їх оцінки як потенційних джерел протипухлинних препаратів. У 1962 році однією з рослин, зібраних у рамках програми NCI, був тихоокеанський тис із лісів північно-західного узбережжя Тихого океану.

У рамках співробітництва Research Triangle Institute's Natural Product Laboratory з Національним інститутом раку із використанням новаторської технології вилучення метаболітів із рослинної сировини з кори, листя та гілок тихоокеанського тиса було отримано 3 активних інгредієнти, які у 1966 році М. Wall назвав таксоллом. Його хімічна структура була опублікована в 1971 р., а документацію передано до НДР.

У 1971—1977 рр. була виявлена активність паклітакселу на тваринних моделях пухлин: mouse melanoma B₁₆, MX-mammary, LX-1 Lung, CX-1 colon. Механізм дії таксолу був встановлений Susan Horwitz. Проте проведення клінічних досліджень стримувалося труднощами отримання достатньої кількості препарату: виробництво 1 кг паклітакселу вимагало майже 7,5 тонни кори тиса. Найактивніше дослідження стали проводитися з розробленням напівсинтетичної методики отримання прекурсорів таксолу з найпоширенішого ягідного тиса.

У пілотних клінічних дослідженнях паклітаксел продемонстрував активність щодо раку молочної залози та раку яєчників. Однак поряд з ефективністю було виявлено надзвичайно високу токсичність паклітакселу. Але, незважаючи на це, програма не була закрита, хоча подальше вивчення препарату і не форсувалося.

У 90-х роках XX ст. був зафіксований клінічний неуспіх паклітакселу: з 15 проведених клінічних досліджень лише 2 виявили виражений ефект препарату. NCI виставила паклітаксел на продаж. Із 20 компаній, які зважилися на тендер, після вивчення звітної документації залишилося лише 4.

Наприкінці 90-х років XX ст. була розроблена нова методика отримання доцетакселу напівсинтетичним шляхом із голок європейського тиса — потенційно відновлюваного джерела. У 1993—1994 роках 2 групи вчених повідомили про успішне завершення багаторічних робіт із розроблення повного синтезу.

У 1984—1994 рр. проходять клінічні випробування паклітакселу, які показали ефективність препарату щодо раку яєчників і РМЗ. Також паклітаксел був схвалений FDA щодо використання за цими показаннями. Тому в 1995—2000 роках спостерігається триумф таксанів. До 2000 року паклітаксел став бестселером, продемонструвавши рівень продажів 1,6 млрд доларів.

Доцетаксел на момент закінчення дії патенту продемонстрував рівень продажів 3,1 млрд доларів.

На сьогодні таксани є базисним варіантом терапії раку молочної залози на всіх етапах лікування: при монотерапії, в комбінації з іншими цитостатиками і таргетними препаратами. Також вони є оптимальними препаратами-компаньйонами при дослідженні нових засобів. Але, крім переваг, таксани мають і недоліки. Для традиційних таксанів такими є гідрофобність їх молекули і внаслідок цього — необхідність використання розчинника: кремофору для паклітакселу та полісорбу-80 для доцетакселу.

Кремофор EL (поліетоксильована рицинова олія) та дегідратований етанол збільшують біодоступність паклітакселу, але можуть змінювати фармакокінетичний розподіл препарату, викликати розвиток тяжких реакцій гіперчутливості — аж до анафілаксії, у зв'язку з чим проводиться премедикація кортикостероїдами й антигістамінними препаратами. У свою чергу, премедикація кортикостероїдами може викликати імуносупресію, що небажано при сучасних програмах терапії (наприклад, з інгібіторами контрольних точок).

Тому перед розробниками було поставлено завдання позбутися касторового розчинника, зменшити молекулу діючої речовини для полегшення її проникнення в пухлинну клітину та максимально полегшити перехід препарату з кровоносного русла у тканину. Це завдання було виконано у 1991 році, коли був створений нанодисперсний паклітаксел (абраксан), стабілізований альбуміном, з розміром частинок 130 нм, у складі якого паклітаксел знаходиться в некристалічному (аморфному) стані. Після внутрішньовенного введення частинки дисоціюють з утворенням комплексних розчинів паклітакселу, пов'язаного з альбуміном, розміром 10 нм.

Абраксан дозволяє підвищити концентрацію паклітакселу в пухлинах на 50 %. Його введення триває 30 хвилин, застосування кортикостероїдної премедикації не потрібне, алергічних реакцій не спостерігається. При лікуванні абраксаном відзначається менше випадків нейтропенії IV ступеня, проте велика частота і тяжкість нейропатії. Тому чи є перспективи застосування абраксану в нео- та ад'ювантних режимах, покажуть майбутні дослідження.

Механізм дії таксанів полягає в оборотному зв'язуванні з β -субодиницею тубуліну, димери якого утворюють мікротрубочки. Таксани посилюють всі етапи полімеризації тубуліну, що призводить до затримки клітин G2 та M-фази мітозу. Блокуючи процес поділу клітини та ушкоджуючи її цитоскелет, таксани порушують внутрішньоклітинний транспорт та передачу трансмембранних сигналів. Порушення рівноваги між мікротрубочками та тубуліном завдяки незворотній полімеризації є основним механізмом антинеопластичної дії таксанів.

Застосування таксанів у лікуванні метастатичного раку молочної залози було вивчено в великій кількості клінічних досліджень II та III фази. Так, в одному з перших рандомізованих клінічних досліджень (Sleage G.N.) за участю 739 пацієнток з метастатич-

ним РМЗ (мРМЗ) порівнювали ефективність і безпеку застосування доксорубіцину 60 мг/м², паклітакселу 175 мг/м² та доксорубіцину/паклітакселу (50/150 мг/м²). Найбільший рівень відповіді — 47 % — був виявлений при лікуванні доксорубіцином/паклітакселом, що перевищувало монотерапію доксорубіцином — 36 % та паклітакселом — 34 %. Час до прогресування був також вищим у групі доксорубіцину/паклітакселу — 8,2 місяця, тоді як у групі, яка отримувала доксорубіцин, — 6 місяців, паклітаксел — 6,3 місяця.

Таксанвісні режими хіміотерапії в лікуванні метастатичного РМЗ були розглянуті в метааналізі (Chersi D. et al., 2015), який включав 28 досліджень та 6871 жінку з мРМЗ. Усі пацієнтки були розподілені на групи таксанвісного режиму або режиму хіміотерапії без таксанів. Приблизно в половині цих досліджень використовувався паклітаксел, в іншій половині — доцетаксел, які в більшості випадків вводили кожні 3 тижні. У дослідженнях, які повідомляли про медіану тривалості спостереження, її коливання відзначались в діапазоні від 9 до 69 місяців.

Метааналіз показав, що режими хіміотерапії, які включають таксани, покращували виживання та знижували прогресування метастатичного РМЗ. У дослідженнях, в яких жінки отримували таксани як перше лікування після встановлення діагнозу мРМЗ, користь щодо виживання зберігалася. Таксани сприяли скороченню розмірів пухлини більше, ніж режими хіміотерапії без таксанів.

При використанні таксанів серед побічних ефектів найчастіше відзначалися алопеція, рідше — нудота та блювання порівняно з режимом ХТ без таксанів. Набагато частіше при використанні таксанів, ніж без них, відзначалась нейротоксичність (долонно-підшовний синдром). Однак не було різниці в темпах розвитку лейкопенії або частоті смертей, пов'язаних із лікуванням, між режимами з таксанами та без них.

Це отримало відображення в рекомендаціях NCCN-2021, у яких таксани займають одну з провідних позицій як у режимі монотерапії, так і в комбінації з хіміотерапією при РМЗ.

Ефективність лікування таксанами в ад'ювантному та неоад'ювантному режимі при РМЗ була оцінена в численних дослідженнях. Ще в 1994 році 4 американські кооперативні групи (CALGB, ECOG, SWOG, NCCTG) розпочали великомасштабне базове рандомізоване випробування з оцінки ефективності ад'ювантного лікування щодо загальної виживання (ВВ) і виживання без прогресування (ВБП) хворих на РМЗ з ураженням лімфатичних вузлів.

Порівнювали схеми АС + Т: застосування 3 доз доксорубіцину (60, 75 та 90 мг/м²) з циклофосфамідом (600 мг/м², всього 4 курси з інтервалом 3 тижні) з подальшим введенням паклітакселу (175 мг/м², 4 курси з інтервалом 3 тижні) та схеми АС (без паклітакселу). Середній термін спостереження становив 30,1 місяця.

Результати дослідження показали, що у хворих, які отримували АС, а потім паклітаксел, відзначалось 22% зниження ризику рецидиву захворювання порівняно з хворими, які лікувались за схемою АС.

У великому огляді 2012 р., опублікованому в журналі *Lancet*, вивчали ефективність таксанів в ад'ювантному режимі РМЗ. До нього було включено 123 дослідження та 100 000 жінок. Було виявлено, що застосування таксанів знижує частоту рецидиву захворювання та смертності від РМЗ.

Ефективність таксанів також вивчалась у неоад'ювантному режимі. У дослідженні MDACC 94-002, що включало 174 пацієнтки з операбельним РМЗ, порівнювали ефективність проведення 4 курсів неоад'ювантної терапії паклітакселом у дозі 175 мг/м² кожні 3 тижні та 4 курсів FAC у стандартному режимі. Під час дослідження не було виявлено відмінностей у частоті досягнення загального клінічного ефекту, повних патоморфологічних регресій у показниках безрецидивної виживаності протягом 48 місяців. У підгрупі пацієнток, які отримували паклітаксел, більший кількості жінок були виконані органозберігаючі операції.

У дослідженні M.C. Green (2002) використання паклітакселу в щотижневому режимі протягом 12 тижнів перед операцією сприяло збільшенню частоти повних морфологічних регресій з 13,6 до 29 % порівняно з такою при стандартному режимі — 1 раз кожні 3 тижні.

У дослідженні AGO (n = 678) пацієнтки отримували 3 цикли монотерапії епірубіцином 150 мг/м² кожні 2 тижні з підтримкою Г-КФС (1-ша група) або 4 цикли за схемою «епірубіцин 90 мг/м² + паклітаксел 175 мг/м²» кожні 3 тижні. Після операції всім хворим проводили 3 цикли ад'ювантної ХТ за схемою CMF.

Отримані результати показали статистично значущу перевагу використання інтенсивного послідовного режиму порівняно зі стандартною комбінацією. Загальний ефект спостерігався у 65 та 59 % хворих, повні морфологічні регресії — у 18 та 19 %. Частка органозберігаючих операцій становила 61 і 50 %.

X. Chen et al. (2010) навели результати передопераційного застосування паклітакселу в дозі 80 мг/м² у поєднанні з парбоплатином АUC₂ у щотижневому режимі в 107 пацієнток, 85,7 % із яких мали III стадію РМЗ. Загальний клінічний ефект був досягнутий у 86,1 % випадків, із них у 32,4 % випадків — повна регресія. Патоморфологічний повний ефект після проведення 4 циклів лікування був отриманий у 19,4 % хворих. Випадки розвитку нейтропенії III–IV ступеня були зареєстровані у 40,2 % пацієнток.

Виражений патоморфологічний ефект мав місце навіть при таких прогностично несприятливих варіантах РМЗ, як рецептор-негативний (повна патоморфологічна регресія — 32,6 % при рецепторах естрогену та 30,6 % при рецепторах прогестерону), потрійний негативний (33,3 %) та HER-2/неу-позитивний (40 %).

Згідно з версією 8.2021 Рекомендацій NCCN з лікування раку молочної залози, у пацієнтів із РМЗ у передопераційному періоді рекомендовані програми застосування таксанів, переважний режим — доцетаксел + циклофосфамід.

На сьогодні обговорюється питання послідовності призначення антрациклінів і таксанів при неоад'ювантній та ад'ювантній терапії раннього раку молочної залози.

Основними результатами було те, що послідовність, у якій призначається хіміотерапія таксанами, ймовірно, призводила:

- до невеликих відмінностей (або їх повної відсутності) у виживаності або ймовірності рецидиву раку серед учасників, які отримували хіміотерапію до операції;

- невеликих відмінностей (або їх відсутності) ступеня зменшення розмірів пухлини у відповідь на хіміотерапію серед учасників, які отримували лікування до операції;

- ймовірних невеликих відмінностей (або їх відсутності) у появі побічних ефектів серед учасників, які отримували хіміотерапію до операції; однак попереднє застосування таксанів призводило до зниження ризику нейтропенії в пацієнтів, які отримували хіміотерапію після операції. Побічними ефектами, які були вивчені, були нейтропенія та нейротоксичність;

- ймовірних невеликих відмінностей (або їх відсутності) у співвідношенні учасників, які отримували хіміотерапію після хірургічного лікування раку молочної залози та отримали курс хіміотерапії.

Слід зазначити, що, незважаючи на схожу хімічну структуру, приналежність до засобів з антитубуліновим механізмом дії, доцетаксел і паклітаксел мають різну фармакокінетику молекулярної фармакології та активності в лікарській взаємодії. Доведена та клінічно підтверджена неповна перехресна резистентність до цих препаратів.

Крім того, таксани відрізняються і за профілем безпеки. При використанні паклітакселу відзначається більш висока частота виникнення міалгій і нейротоксичності. Частота нейтропенії є більш високою у програмах з доцетакселом. Також існують відмінності і щодо кардіотоксичності: на відміну від доцетакселу, при послідовному призначенні паклітакселу й антрациклінів (доксорубіцин/епірубіцин) виявлено збільшення кардіотоксичності.

Для профілактики нейротоксичності FDA схвалено застосування стимулятора гемопоєзу — філграстиму. Зарсіо (Sandoz) є єдиним біосиміляром філграстиму, доступним в Україні.

Великою проблемою в застосуванні таксанів є резистентність пухлини, важлива роль у розвитку якої належить білкам родини ABC — білку множинної лікарської стійкості, білку резистентності РМЗ, Р-глікопротеїну. Основний представник родини ABC — Р-глікопротеїн, що здійснює АТФ-залежний транспорт токсичних речовин, включаючи цитостатики та їх метаболіти, через клітинну мембрану.

Гіперекспресія Р-глікопротеїну призводить до посиленого виведення препарату з клітини за допомогою Р-глікопротеїнової помпи та зниження концентрації цитостатика в самій клітині, забезпечуючи стійкість і до антрациклінів, і до таксанів.

Важливою проблемою застосування таксанів є питання вибору брендового або генеричного препарату. У 2008 році французькими вченими S. Vial et al. було проведено дослідження, в рамках якого вивчався хімічний

склад 31 генеричного препарату доцетакселу із країн Азії, Африки, Середнього Сходу та Латинської Америки з хімічним складом оригінального препарату.

Результати дослідження показали, що більшість генериків доцетакселу не відповідали оригінальному препарату за вмістом діючої речовини, а один із генериків містив менше 40 % доцетакселу від зазначеного на упаковці.

Із 31 дослідженого генерика 74 % мали загальний вміст домішок понад 3 %, що у 2 рази перевищувало відповідний показник референтного препарату. У 31 генерику було виявлено 33 невідомі домішки, вміст яких перевищував 0,5 %. Це свідчить про порушення технологічного процесу під час виробництва генериків або їх деградацію у процесі зберігання чи транспортування.

Показником стабільності препарату є температура зберігання. На відміну від оригінального препарату, який можна зберігати при кімнатній температурі, 29 із 31 зразка генериків були повинні постійно зберігатися в охолодженому вигляді, що складно здійснювати в реальних умовах.

У реальних умовах усі схвалені препарати, як інноваційні, так і генеричні, вносяться до списку схвалених лікарських засобів з оцінкою терапевтичної еквівалентності Управлінням контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA). Це видання широко відоме під назвою «Помаранчева книга».

Значна увага приділяється питанням дослідження та доказу терапевтичної еквівалентності генериків референтним препаратам. При внесенні генеричного препарату до «Помаранчевої книги» публікується також інформація про його терапевтичну еквівалентність, тобто вказується референтний препарат, з яким проводилося порівняння. Підтверджена терапевтична еквівалентність позначається затвердженням маркуванням — символом «А».

Наприклад, доведену терапевтичну еквівалентність оригінальному препарату має паклітаксел (Sandoz) та доцетаксел (Sandoz).

Таким чином, таксани є одними з найбільш ефективних та широко застосовуваних засобів у клінічній онкології. Доступність таксанів для пацієнтів забезпечується наявністю на ринку генериків з доведеною біоеквівалентністю. Однак у застосуванні таксанів залишаються поки що і невирішені проблеми: резистентність, біодоступність та екологічна проблема їх виробництва.

Застосування таксанів є актуальним і в майбутньому. Про це свідчить синтез нових таксанів — Cabazitaxel, Larotaxel, BMS 184476, їх використання в нових комбінаціях з цитостатиками, таргетними препаратами та малими молекулами-інгібіторами, поєднання з інноваційними антибластомними засобами — таргетними РНК онкогенних протеїнів, онколітичною вірусною терапією. Ведеться розробка міцелярних, наносомальних і гідрогельних форм таксанів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

ФАРЕСТОН®

тореміфен
таблетки 20 мг, 60 мг

- Висока протипухлинна активність по відношенню до усіх естрогенорецепторів^{1,2}
- Поліпшений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками³
- Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини⁴⁻⁶

АНТИЕСТРОГЕНОТЕРАПІЯ РАКУ 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. Zaccaro I, Ornatì G. 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 R, 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.



Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування

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



ОРИОН КОРПОРЕЙШН
Оріоніентіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
03067, Київ, просп. Перемоги, 53, офіс 101
Тел.: +380 44 230 4721
Факс: +380 44 230 4722
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

ХЕМОТЕКА

ЦЕНТР ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ФАРМАЦІЇ



Ми робимо
протипухлинну
терапію доступною!



chemoteka.com.ua

Медикаментозна протипухлинна терапія з точки зору безпеки пацієнтів і персоналу

Незважаючи на те, що імунотерапія і таргетна терапія, заснована на профілюванні ДНК, змінюють парадигму лікування хворих на рак, традиційна хіміотерапія (ХТ) залишається основним методом лікування більшості онкологічних пацієнтів. Хіміотерапію, разом із ранньою діагностикою злоякісних пухлин, вважають найважливішим досягненням, що дозволило знизити смертність від них на 25 % порівняно з 1990 роком.

Вимоги до організації виготовлення препаратів для протипухлинної хіміотерапії на порядок вищі, ніж до виробництва інших лікарських засобів. Це зумовлено необхідністю точного дозування діючої речовини й забезпечення надійного захисту медичних працівників через високу токсичність цитостатиків. З огляду на це одним з перспективних напрямів підвищення ефективності й безпеки ХТ є виготовлення хіміопрепаратів у зовнішніх компаундингових центрах.

24 листопада 2021 року у Києві відбулася науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «UkraineOncoGlobal-2021. Session 10». У рамках заходу були розглянуті актуальні питання діагностики й лікування раку шкіри, стратегія і тактика лікування метастатичного раку молочної залози, нирок, легенів, а також найважливіша роль медичного компаундингу в онкології.

З доповіддю «Медикаментозна протипухлинна терапія з точки зору безпеки пацієнтів і персоналу» виступив доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олексій Сергійович Зотов.

Значна увага в клінічній практиці приділяється ефективності протипухлинної терапії, проте нерідко забувають про іншу її складову — безпеку. Однак безпека лікування — важливий аспект протипухлинної терапії як для пацієнта, так і для медичного персоналу.

Безпека лікування пацієнта залежить від профілю безпеки лікарського засобу, який вивчається у клінічних дослідженнях, аналізується регулюючими органами й описується в інструкції до застосування препарату. Застосування лікарського засобу нерідко пов'язане з розвитком побічних ефектів — будь-яких ненавмисних ефектів фармацевтичного препарату, що розвиваються при використанні в нормальних дозах та обумовлені його фармакологічною дією.

Небажані лікарські реакції — це шкідливі або непередбачувані ефекти внаслідок застосування препарату в терапевтичних дозах з метою профілактики, діагнос-

тики, лікування захворювання або для відновлення, корекції і зміни фізіологічної функції людини.

Небажаний випадок — будь-яка несприятлива подія, що виникає на фоні лікування лікарським препаратом, яка не завжди має причинно-наслідковий зв'язок з його застосуванням.

Серйозні несприятливі побічні реакції — будь-які несприятливі клінічні прояви, які незалежно від дози лікарського засобу: призводять до смерті; вимагають госпіталізації або її продовження; призводять до стійкої втрати працездатності (інвалідності) або до її зниження; вродженої аномалії/вади розвитку.

Проте значно частіше в публікаціях чи міжособистісному спілкуванні ми зустрічаємося з повідомленнями, у яких йдеться про помилки застосування лікарського засобу. Керівництво з належної фармакологічної практики (GMP) визначає таку помилку як ненавмисну помилку (невдачу) в процесі лікарської терапії, яка призвела або потенційно могла призвести до завдання шкоди пацієнту.

Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO) виділяє кілька категорій лікарських медичних помилок:

- помилки в призначенні, найчастіше нераціональний вибір лікарського засобу;
- помилки відпуску/видачі лікарського засобу;
- помилки виробництва, зберігання, підготовки й використання лікарських засобів;
- помилки введення лікарських засобів;
- помилки моніторингу лікарської терапії.

Медичні помилки в онкології мають особливості. У сучасній клінічній онкології використовується близько 50 протипухлинних засобів, у тому числі моноклональні антитіла, що застосовуються в пацієнтів різного віку. Часто використовується поєднання кількох протипухлинних засобів, що застосовуються курсами у 2–3 тижні.

Крім того, для більшості лікарських засобів, що призначаються в онкології, доза препарату залежить від площі поверхні тіла та інших факторів, пов'язаних з особливостями пацієнтів (наприклад, функція нирок, вага тощо). Більшість програм протипухлинної терапії вимагають застосування засобів супроводу — антиеметики, стимулятори гемопоєзу, глюкокортикостероїди. Складнощі планування й проведення терапії обумовлюють високу ймовірність вчинення помилок на всіх етапах лікування за участю будь-яких фахівців системи охорони здоров'я. Якщо передозування лікарських за-

собів загрожує негайною токсичністю, то зниження доз може призводити до зниження ефективності лікування й прогресування раку. Усе це разом призводить до додаткових витрат пацієнтів і їхніх сімей, клінік і провайдерів системи охорони здоров'я, страхових компаній.

На сьогодні описано близько 140 помилок різних категорій. Серед помилок введення лікарського препарату найчастіше зустрічається введення персоналом не того медикаменту або не тому пацієнту, помилка в дозі, неправильне введення препарату, відсутність необхідного контролю, пов'язаного з його прийомом, медичні помилки, зумовлені схожістю маркування, упаковки, назв лікарських препаратів, використання неправильного медичного пристрою для введення лікарських засобів, пропуск дози, неправильні режим прийому препарату й швидкість його введення, введення лікарського засобу зі строком придатності, що скінчився, фальсифікованого препарату, багаторазове використання продукту, призначеного для одноразового використання.

Частота помилок в онкологічній практиці була вивчена вченими Університету Валенсії (Serrano Fabis et al., 2010). Серед 1311 дорослих пацієнтів, які проходили хіміотерапевтичне лікування протягом 12 місяців в онкологічному й гематологічному відділеннях університетської клініки, помилки в лікуванні були виявлені у 225 хворих (17,2 %). У 75,7 % випадків вони були пов'язані з неправильним призначенням препарату, у 21 % — з помилками в підготовці до хіміотерапії, у 1,8 % — з порушенням дозування, в 1,1 % — з порушенням введення препарату.

За даними французьких учених, помилки в дозуванні найчастіше відзначалися при призначенні карбоплатину — 31 випадок (21 %), хоча його отримували лише 3 % пацієнтів. У 12 % хворих, яким було призначено 5-флуороурацил, такі помилки виявлялися в 19 (11 %) випадках. Оксиплатин був наявний лише у 2 % призначень, але при цьому помилки в його дозуванні посідали 3-тє місце за частотою — 13 випадків, або 8 %.

Протягом 12-місячного періоду потенційна вартість своєчасно виявлених медичних помилок для французької страхової системи оцінена у 92 907 євро, з них 69 248 євро (74 %) припадало на госпіталізацію і 23 658 євро (26 %) — на вартість ліків на додаток до базового тарифу діагностично пов'язаних груп. Побічні ефекти, спричинені помилками лікування, давали 4,6 дня додаткового перебування в стаціонарі, що в грошовому еквіваленті становило 4685 доларів.

Для запобігання помилкам при введенні лікарських засобів необхідна стандартизація роботи з протипухлинними й імунобіологічними препаратами, контроль техніки їх розведення й застосування, дотримання правил безпечного поводження, централізація приготування інфузійних розчинів і зовнішній компаундинг.

Важливим питанням є забезпечення безпеки медичного персоналу, який здійснює протипухлинну терапію. Основними факторами, здатними впливати на співробітника при контакті з цитостатичними лікарськими засобами, є:

— уміст у повітрі робочої зони шкідливих цитостатичних засобів, що утворюються в процесі роботи;

— небезпека травмування осколками ампул та іншого скляного посуду, що використовується в процесі роботи;

— напруженість зорового аналізатора;

— вимушена робоча поза;

— статична фізична напруга;

— психоемоційна напруга.

Лікарські засоби можуть проникати через шкіру, інгаляційним шляхом, при проковтуванні (ненавмисне проникнення через руки в рот), ін'єкційним шляхом (випадковий укол голками, інструментами).

Виявлено надзвичайно високий рівень контамінації лікарськими засобами всіх поверхонь приміщень, призначених для їх приготування і/або введення. Також виділяють небезпечні маніпуляції, що проводяться медичним персоналом: розтин флакона голкою для розчинення або набору лікарського засобу, виймання голки після набору препарату, перенесення шприца, введення голки у вену або катетер, вилучення голки після ін'єкції.

Токсичні властивості цитостатичних лікарських засобів добре відомі з 40-х років ХХ століття. У 80-ті роки Falck et al. уперше опублікували статтю, що описує збільшення мутагенності сечі медичних сестер, які працюють із цитостатичними лікарськими засобами, демонструючи потенційний професійний ризик, пов'язаний з такими маніпуляціями.

Подальші дослідження підтвердили й доповнили результати Falck et al. При аналізі сечі 20 медичних сестер, які мали контакт із протипухлинними препаратами, що включали циклофосфамід, крім його наявності, були виявлені хромосомні відхилення — хроматидні розриви, інтервали й ацентричні фрагменти, тоді як подібні зміни були відсутні в контрольній групі.

В іншому дослідженні за участю 91 медичної сестри, які працюють в онкологічних центрах, також вивчалися розриви ланцюгів ДНК. Результати дослідження показали, що в 10 співробітниць, які не дотримувалися правил безпеки (відсутність витяжної шафи, рукавичок, масок), розривів ланцюгів ДНК було на 51 % більше порівняно з контрольною групою і медичними сестрами, які дотримувалися правил безпеки в роботі.

Але, незважаючи на наявність окремих публікацій, слід зазначити, що великих, добре спланованих когортних досліджень щодо визначення ризику виникнення онкологічних захворювань серед персоналу хіміотерапевтичних відділень не опубліковано, тому можна лише припускати наявність і ступінь шкоди від тривалої дії низьких доз протипухлинних препаратів.

У даний час проблему токсичної дії протипухлинних препаратів на організм медичного персоналу набагато простіше вивчати, що пояснюється появою нових, більш точних і адекватних методів оцінки такого впливу. Генотоксичну активність оцінюють, аналізуючи хромосомні аберації, виконуючи мікронуклеазний аналіз та аналіз генних мутацій.

Аналітичними методами вдалося встановити, що в крові медичних сестер, які перебували в контакті з пацієнтами, які отримували лікування цисплатином, є

сліди платини. Причому рівень платини був вищим у співробітників, які безпосередньо беруть участь у підготовці препарату.

В аналізі сечі фармацевтів, які готували протипухлинні препарати для введення, було виявлено циклофосфамід, метотрексат і фторурацил. Циклофосфамід був виявлений у 6 із 9 обстежених. Найбільша його кількість фіксувалася через 5 днів і становила 2,6 мкг.

Центр з контролю захворювань США і Національний інститут професійної безпеки і здоров'я (NIOSH) стверджують, що протипухлинні препарати становлять найбільшу хімічну небезпеку в галузі охорони здоров'я і є одними з найнебезпечніших хімічних речовин, коли-небудь розроблених.

З огляду на це Міжнародний протираковий союз (IARS) пропонує класифікувати протипухлинні препарати на 4 групи. Перша з них включає канцерогенні для людини речовини (азатіоприн, хлорамбуцил, циклофосфамід, етопозид, мелфалан), група 2А об'єднує імовірно канцерогенні препарати (семустин, тамоксифен, тіотепа, треосульфан, адриаміцин, андрогени), група 2В — можливо канцерогенні лікарські засоби (хлорозотоцин, цисплатин, прокарбазину гідрохлорид, блеоміцин, дакарбазин, дауноміцин). До групи 3 належать не класифіковані за токсичністю препарати — мітоміцин С, мітоксантрон, стрептозотоцин, актиноміцин Д, преднімустин, преднізолон, вінкрисдин, вінбластин.

На сьогоднішні переконали дані про вплив малих доз цитостатиків на здатність медичного персоналу мати дітей або будь-який тератогенний вплив на плід немає. Однак у дослідженні з включенням 663 жінок — медичних сестер онкологічних, неонкологічних відділень і співробітників університету (контрольна група) було показано, що дефекти плода частіше (10 випадків) виникали в медичних сестер онкологічних відділень, ніж в інших медсестер (7 випадків) або в контрольній групі (1 випадок).

За даними опитування 4393 медичних сестер (Boyer J. et al., 1998), які працюють з протипухлинними та іншими лікарськими засобами, було встановлено, що в співробітниць, які контактують з токсичними препаратами, минало більше часу до настання вагітності порівняно з іншими медичними сестрами (співвідношення шансів (СШ) = 0,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,6–0,9). Крім того, у цій групі були відзначені більш висока частота передчасних пологів (СШ = 1,08; 95% ДІ 1,00–1,17) і нижча вага плода (СШ = 1,11; 95% ДІ 1,01–1,21). Такі показники, як частота мимовільних абортів і вроджених аномалій, не відрізнялися між групами.

Існують численні спостереження, що свідчать про подразливу дію протипухлинних препаратів, а також про випадки виникнення алергії на них у медичного персоналу. За даними одного з досліджень, проведеного у 8 лікувальних закладах Белграда з опитуванням 263 медсестер, серед яких 186 контактували з протипухлинними препаратами, а 77 — ні, було встановлено, що серед медичних сестер, які працювали з протипухлинними препаратами, частіше зустрічалися такі симптоми,

як випадання волосся (відносний ризик (ВР) = 7,14), висип на шкірі (ВР = 4,70) і запаморочення (ВР = 4,33). Ці симптоми значно регресували на вихідних, коли був відсутній контакт із протипухлинними препаратами. Крім того, було виявлено, що з опитаних учасниць дослідження лише 38 % використовували при розведенні протипухлинних препаратів шафу з ламінарним потоком повітря і лише 82 % користувалися рукавичками.

Такі дані диктують необхідність ізоляції медичного персоналу від безпосереднього впливу цитотоксичних протипухлинних лікарських засобів. Саме тому низка міжнародних професійних організацій намагаються розробити й упровадити стандарти, методичні рекомендації, клінічні й технологічні керівництва, що дозволяють мінімізувати ризик помилок на всіх етапах проведення хіміотерапевтичного лікування.

Публікації досліджень, результати яких вказують на вплив цитостатиків на здоров'я медичного персоналу, були ключовими для різних урядових організацій і наукових товариств у розробці перших керівних принципів безпечного поводження з протипухлинними препаратами. У 1981 році Австралійське товариство лікарняних фармацевтів опублікувало перше керівництво з безпечного застосування цитостатичних ліків, а через 4 роки колеги з Північної Америки наслідували їхній приклад.

Однак, незважаючи на дотримання зазначених правил техніки безпеки, імовірно, існує залишковий ризик несприятливого впливу цитотоксичних препаратів на організм медичного персоналу. Підтвердженням цього є наявність їх слідової кількості в місцях приготування розчинів, на зовнішній поверхні контейнерів, а також в аналізах сечі персоналу, який бере участь у їх приготуванні. Шприци, використані для розведення протипухлинних препаратів, навіть без порушення техніки безпеки можуть стати джерелом контамінації. Цитотоксичні препарати можуть випаровуватись при кімнатній температурі, а їх пари й аерозолі — проникати в організм медичних працівників при диханні.

Для визначення ступеня зниження вартості цитотоксичних лікарських засобів при централізації процесів розведення із січня по червень 1995 року M. Fiver, E. Filche і F. Bressolle (1996) провели дослідження в медичному центрі на 1900 ліжок. Було оцінено 1127 курсів, що відповідають 3743 лікарським засобам. Результати дослідження дозволили виявити, що середня економія витрат на придбання лікарських засобів становить 21 287 доларів США, тобто 9,2 % вартості придбання цитотоксичних препаратів протягом 6 місяців дослідження. За висновками авторів, використання даних про стабільність лікарських засобів при централізованій системі розведення приводить до зниження вартості хіміотерапевтичного лікування.

M.J. Martmer-Tutor (2006) було оцінено вартість приготування внутрішньовенних лікарських засобів у централізованій аптечній службі порівняно з вартістю їх приготування медичними сестрами у відділеннях, припускалося, що результати для пацієнтів будуть клінічно аналогічними. Економія на лікарських речовинах при централізованому приготуванні становила від

36 168 до 118 110 євро. Аналіз чутливості показав, що централізація приготування лікарських засобів підтримує рівень корисності (співвідношення загальної річної вартості — 1 : 3,23, співвідношення мінімального річного продуктивного часу в сестри медичної — 1 : 3,5). Централізоване приготування лікарських засобів приводило до мінімізації фізичних і тимчасових витрат, дозволяючи медичним сестрам приділяти більше часу догляду за пацієнтами, тим самим підвищуючи ефективність керування.

Медичний компаундинг дозволяє запобігти забрудненню робочого середовища, експозиції цитостатиків на працівників, порушенню технологічних процесів, помилкам персоналу й фінансовій токсичності лікування. Компаундинг лікарських засобів розглядається як процес поєднання, змішування або зміни інгредієнтів для створення лікарського засобу, адаптованого до потреб окремого пацієнта. Складання включає поєднання двох і більше ліків.

Компаундинг в онкології має безперечні переваги для пацієнтів: підвищує безпеку й ефективність лікування, забезпечує більш доступні ціни на курс лікування (на 30–50 % дешевше), має зручну логістику (замовлення всіх препаратів в одному «кошику», гарантія забезпечення умов транспортування), виключає ризик відсутності необхідних препаратів перед початком курсу лікування і ймовірність фальшування лікарських засобів.

Для медичного персоналу/медичного закладу/служби охорони здоров'я компаундинг забезпечує високу точність дозування діючих речовин відповідно до маси або площі поверхні тіла пацієнта, зменшує ймовірність помилки завдяки double-check (подвійній перевірці), стандартизацію маркування готових препаратів, мінімізацію ризиків для медичного персоналу, зменшення забруднення виробничого середовища, економічний ефект.

Сучасний хіміотерапевтичний компаундинговий центр — це високотехнологічна лабораторія, оснащена точним обладнанням та апаратними засобами останнього покоління відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP). Комплекс обладнання забезпечує вхідний контроль субстанцій, визначення стабільності властивостей компонентів, бактеріологічний контроль, виявлення ступеня взаємодії матеріалів і компонентів, контроль забруднення (рівня забруднення середовища) та активних діючих речовин, дотримання температурного режиму.

У компаундинговому центрі препарати виготовляють за умов абсолютної мікробіологічної стерильності. Кожен виготовлений за індивідуальним рецептом препарат проходить молекулярну ідентифікацію і кількісний аналіз. Важливо, що препарат виготовляється безпосередньо перед проведенням курсу хіміотерапії і зберігається в аспетичному боксі лабораторії із суворим дотриманням температурного режиму. Аналогічного температурного режиму дотримуються також при транспортуванні препаратів до лікувально-профілактичних закладів. З цією метою застосовують ізотермічні бокси з фіксацією коливань температури.

Зовнішній компаундинг парентеральних цитотоксичних препаратів, крім низки переваг для пацієнтів, медичного персоналу й медичних установ, забезпечує можливість дотримання персоналізованого підходу — приготування лікарських засобів відповідно до індивідуальних особливостей людини (основні й супутні захворювання, маса тіла, ріст тощо), що дозволяє отримати максимальний ефект від застосування хіміотерапевтичного препарату й мінімізувати ризик розвитку тяжких побічних реакцій.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 618.19-006.6-033.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.3-4.2021.250855>

Гловацька К.Д.

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

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

Метастатичний тричі негативний рак молочної залози: глухий кут чи перманентний стимул наукового пошуку в клінічній онкології? (Наукове есе)

Резюме. Рак молочної залози залишається одним із найпоширеніших у світі злоякісних новоутворень у жінок як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. Згідно з даними Globocan у 2020 році, кількість випадків захворювання на рак молочної залози становить 11,7 % від усіх випадків діагностування онкозахворювань. В Україні найвищий показник захворюваності (27,6 %) та смертності (25,5 %) від раку молочної залози серед жінок припадає на вік 30–54 роки, тобто на найбільш соціально активний період життя. Метастатичний рак молочної залози є узагальненим терміном для широкої групи захворювань зі спільним механізмом виникнення, але з вираженим різноманіттям у гістології, біології та клінічній картині. Сучасне лікування гормонопозитивного раку та HER2/неу-позитивного субтипу призводить до тривалого контролю над хворобою та значного покращення показників безрецидивної та загальної виживаності. Проте 10–15 % становить тричі негативний субтип, що традиційно характеризується агресивним перебігом, несприятливим прогнозом та дефіцитом мішеней для таргетної терапії. Отже, актуальним питанням лишається пошук нових мішеней, які можливо оцінити, та їх практичне застосування у лікуванні раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози; гормононегативний рак; лікування

Вступ

Постійні молекулярно-генетичні дослідження, зростаюче в геометричній прогресії поле терапевтичних можливостей, спроба проникнути в суть хвороби та досягнути її таємниці, а можливо, й зухвала мрія покласти їй край — усе це так приваблює і захоплює нас у цій вічно мінливій спеціальності. Наші дні сповнені науковою гонитвою, довгими мандрівками у нетрі медицини, політики, літератури, культури та історії зі скромним задумом зробити свій внесок та хоча б на крок наблизитися до тих яскравих особистостей, що протягом поколінь вступали в цю битву.

Йтиметься про метастатичний рак молочної залози (РМЗ). Сьогодні це гетерогенне захворювання з вираженим гістопатологічним та геномним розмаїттям та невтішним прогнозом. Незважаючи на зусилля зануритися у фундаментальні наукові дослідження, більшість наших уявлень про персоніфіковане лікування раку є теоретичними. Отже, цей огляд підсумовує інформацію про гетерогенність пухлин, наявні біомаркери, які

необхідно брати до уваги під час лікування поширеного раку молочної залози, та перспективи їх застосування в практичній медицині.

Уперше ідея про те, що рак молочної залози — неоднорідна нозологія, яка включає декілька підтипів, була висловлена у роботі С.М. Perou та співавторів, опублікованій у журналі Nature у 2000 р. У ній було ідентифіковано 5 підтипів раку молочної залози: люмінальний А, люмінальний В (HER-негативний), люмінальний В (HER2-позитивний), HER2-позитивний нелюмінальний, тричі негативний (ТНРМЗ) (рис. 1). Кожний із підтипів мав свої специфічні біологічні характеристики, проте самі автори наголошували на тому, що ми ще далекі від розуміння повної картини різноманітності пухлин і зв'язку цих знань із клінічною практикою через високу вартість методу NGS (геномне секвенування нового покоління). Проте з удосконаленням лабораторних методик визначення сурогатних маркерів, а саме значним поширенням ідентифікації білків методом імуногістохімії (ІГХ), а не генів (NGS), менше

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

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

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

ніж за 10 років процедура ІГХ-дослідження та виділення підтипів раку молочної залози надійно затвердилась у стандартах лікування цих пухлин. За статистикою, 78 % випадків належать до гормонпозитивного раку, проте 10–15 % становить тричі негативний субтип, що традиційно характеризується резистентністю до терапії та раннім метастазуванням. Особливо несприятливим прогнозом характеризується метастатичний ТНPMЗ, за якого медіана виживаності не перевищує 13,3 місяця.

Рецептори естрогену (ER), рецептор прогестерону (PR) і рецептори епідермального фактора росту людини 2 (HER2) мають предиктивне та прогностичне значення.

У журналі *Annals of Oncology* в 2018 р. було опубліковано дослідження Dr. Cugigliano, у якому було порівняно подібність між первинним та метастатичним раком молочної залози під час повторної біопсії вогнища у печінці. За даними авторів, 14 % пухлин змінили статус ER, 49 % мали розбіжність у статусі PR, а 14 % мали зміни в статусі HER2 [1].

Повторна біопсія клінічно підозрілих уражень може гістологічно підтвердити наявність метастазів, оцінити розбіжності між ER, PR та статусом HER2 та виключити вторинне злоякісне новоутворення, яке може змінити терапевтичну стратегію для пацієнтів з раком молочної залози. Невідповідність ER, PR і HER2 призводить до зміни лікування у 30 % випадків.

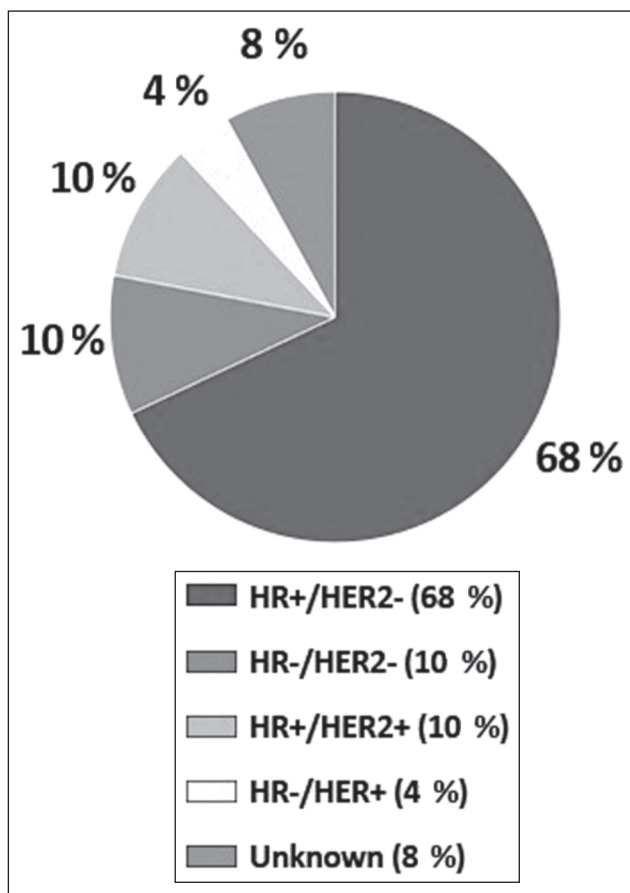


Рисунок 1. Поширеність фенотипів раку молочної залози в популяції (цит. за: <https://oncologynurse.ce.com/her2-negative-breast-cancer-epidemiology/>)

I. Коли чорне складно видати за біле, його спочатку видають за сіре

Цікаво, що всі випадки з експресією білка HER2/neu 1+ або 2+ за даними імуногістохімії, але без виявлення ампліфікації гена Her2 (FISH-негативні) мають назву «low HER пухлини» та є клінічно цікавими. Відомо, що пацієнтки без ампліфікації гена HER2/neu не отримують переваги від звичайної анти-HER2-терапії, а зокрема від застосування трастузумабу та пертузумабу. Проте тривають дослідження кон'югату моноклонального антитіла з інгібітором топоізомерази трастузумабу дерукстекану (T-DXd), який продемонстрував активність у дослідженні I фази DS-8201a та показав об'єктивну частоту відповіді 14/34 (41,2 %) у пацієток із низьким рівнем HER2 [2].

Повідомлено попередні результати II фази дослідження DAISY у пацієток з поширеним PMЗ незалежно від HER2-статусу. Показник відповіді за умови HER2 0 % (ІГХ) становив 30 % (табл. 1) [3]. Зараз триває дослідження III фази для оцінювання ефективності та безпеки T-DXd у пацієток із низьким рівнем HER2, які мають неоперабельний рак молочної залози (DESTINY-Breast04, NCT03734029) [4].

II. Рак усередині раку

Можливості лікування HR+ та HER2/neu-позитивного раку MЗ призвели до ефективного контролю хвороби та значного покращення загальної виживаності. Проте тричі негативний PMЗ традиційно характеризується несприятливим прогнозом та дефіцитом мішеней для таргетної терапії. Тільки 20 % цих пухлин реагують на стандартні лінії хіміотерапії. Удосконалення лікування цього підтипу раку є пріоритетом сучасних досліджень, проте жодне з них не є перспективним у лікуванні всіх підтипів ТНPMЗ. Навіть цей невеликий клас пухлин можна розподілити на підкласи зі своїми власними молекулярними особливостями та чутливістю до терапевтичних засобів (рис. 2).

Згідно з літературою, виділяють 7 підтипів ТНPMЗ: базальноподібний-1 і -2, імуномодулюючий, мезенхімальний, мезенхімальний стовбуроподібний, підтип із люмінальними андрогеновими рецепторами (LAR), клаудинподібний тип раку (claudin-like) [5]. Проте лише 4 з них розглядаються зараз як такі, що мають значення у клінічній практиці (рис. 2). Коротко розглянемо кожний з них.

1. Дія на рецептори андрогенів — потенційна мішень для таргетної терапії при ТНPMЗ

Підтип LAR становить 10–15 % тричі негативних пухлин та характеризується низькими темпами проліферації та люмінальноподібним профілем експресії генів. До того ж цей підтип, як і люмінальний, характеризується нижчим відсотком повної відповіді (CR) — 10 % після неoad'ювантного лікування порівняно з базальноподібним — 51 %. Клінічні дані свідчать, що, зважаючи на резистентність до хіміотерапії, експресія рецепторів андрогену не свідчить про гірший прогноз. LAR генетично та гістологічно схожий на естрогенпозитивний рак MЗ, отже, це відкриває нам можливості

Таблиця 1. Попередні результати дослідження DAISY II фази

Показник	Разом	Когорта I (пацієтки з виявленою ампліфікацією гена HER2 або HER2 3+ за ІГХ)	Когорта II (пацієтки з пухлинами HER2 2+ та 1+ за ІГХ)	Когорта III (пацієтки з пухлинами HER2 — 0 %)
Найкращий середній рівень відповіді — найкраща відповідь, зафіксована від початку лікування до прогресування, кількість пацієнтів	82/176 (46,6 %)	47/68 (69,1 %)	24/72 (33,3 %)	11/36 (30,6 %)
Середня тривалість відповіді на лікування, місяці	7,6	9,9	7,6	6,8
Медіана виживаності без прогресування, місяці	6,9	11,1	6,7	4,2

для схожих підходів у лікуванні, а саме до застосування антиандрогенної терапії [6].

Андрогеновий рецептор (АР) належить до родини стероїдних гормональних рецепторів, активується андрогенами — тестостероном або дигідротестостероном. Функціонує як лігандактивований інтрацелюлярний фактор транскрипції, який регулює експресію генів за допомогою взаємодії з ДНК. Незважаючи на певні відомості про роль АР у кількох сигнальних шляхах, їх роль у генезі пухлинного прогресування повністю не визначена. Збагачені АР клітини ТНРМЗ часто несуть мутації PI3KCA, які роблять їх чутливими до інгібування PI3K/mTOR (дивись розділ PI3KCA [6]).

У дослідженні II фази ENZA оцінювали ефективність ензалутаміду за умови АР+ субтипу. Первинною кінцевою точкою був показник клінічної користі через 16 тижнів (СВР), що є сумою випадків повної та часткової відповіді, а також випадків стабілізації захворювання (CR + PR + SD). Вторинні кінцеві точки включали виживання без прогресування (PFS) та профіль безпеки. Серед 118 пацієнтів, що отримували терапію,

78 мали експресію АР > 10 %. Кінцеві точки були проаналізовані в обох групах: у пацієнтів, що були АР+, та в контрольній групі. СВР на 16-му тижні становив 33 % у групі АР+ та 25 % у контрольній групі. Було повідомлено про 2 випадки CR та 5 випадків PR. PFS становила 3,3 місяця у групі АР+ та 2,9 місяця у контрольній групі [7]. Результати цього дослідження стали основою для дослідження III фази ENDEAR у пацієнтів із поширеним ТНРМЗ без лікування або з 1 попередньою лінією терапії. Результати ще очікуються [8]. Для жінок із метастатичним АР+ ТНРМЗ триває клінічне випробування III фази (NCT03055312), у якому порівнюють звичайну хіміотерапію з лікуванням бікалутамідом. У цьому дослідженні буде оцінено СВР через 16 тижнів, а також виживання без прогресування через 24 місяці.

Слід звернути увагу на відкрите випробування II фази, у якому було вивчено нестероїдний інгібітор АР — бікалутамід. Це було відкрите дослідження з однією групою, що включало пацієнтів з АР-позитивним (ІГХ > 10 %) попередньо пролікованим метастатичним ТНРМЗ.

Позитивна експресія АР мала місце у 51 із 424 пацієнтів, що становило 12 %. Отримували лікування бікалутамідом 26 пацієнтів. Учасниці дослідження мали середній вік 66 років (діапазон 41–83), стан за ECOG 0–1, більшість мали вісцеральні метастази та отримували в середньому 1 попередню лінію хіміотерапії. Із 26 учасниць дослідження 5 пацієток мали стабілізацію захворювання > 6 місяців, 2 пацієтки — < 6 місяців, а 19 — прогресування захворювання. У дослідженні не було досягнуто цільових показників ефективності експериментального лікування: показника клінічної користі (СВР) у 18 % і медіани виживаності без прогресування захворювання (mPFS) 12 тижнів.

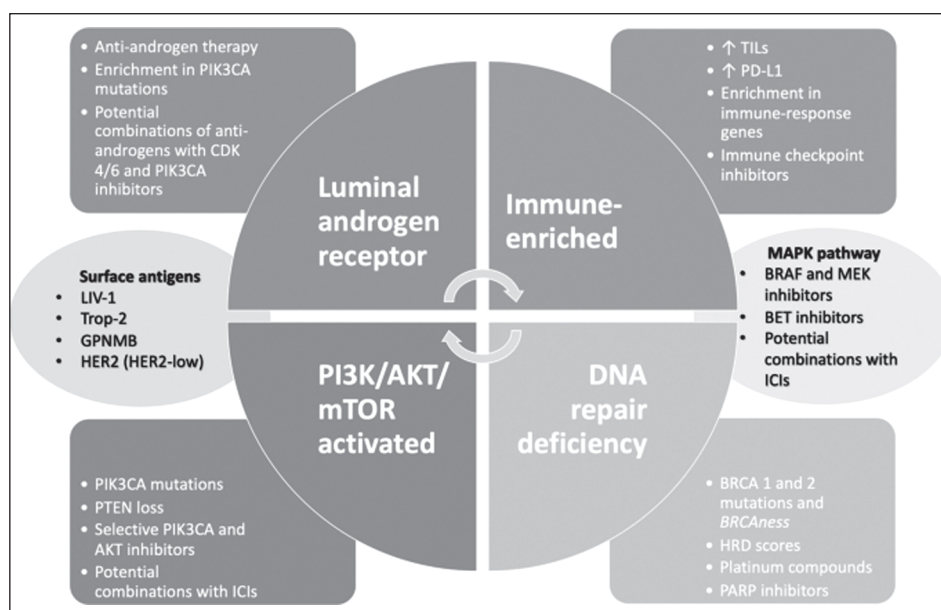


Рисунок 2. Підкласи тричі негативного раку молочної залози (цит. за: <https://www.nature.com/articles/s41523-020-00197-2>)

2. Терапевтична роль PI3K — АКТ — mTOR у лікуванні тричі негативного раку молочної залози

PI3K/АКТ/mTOR — це сигнальний шлях, центральними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K), кіназа АКТ та mTOR (mammalian target of rapamycin). У складі цих комплексів mTOR регулює клітинний ріст та проліферацію (рис. 3). Крім того, гіперактивація шляху PI3K, спричинена мутаціями PIK3CA та втратою PTEN, може сприяти резистентності до хіміотерапії.

Інгібування шляху PI3K — АКТ — mTOR застосовується в онкогематології, у лікуванні нейроендокринних пухлин, раку нирки. Безумовно, одним із найвідоміших прикладів використання пухлинною клітиною цього сигнального шляху можна вважати HR-позитивний рак молочної залози. Проте порушення регуляції передачі сигналів через PI3K та сигнальний шлях АКТ є другою за частотою онкогенною аберрацією після мутації білка TP53 при ТНPMЗ. Хоча мутації в певних генах трапляються порівняно рідко, комбіновані активуючі мутації в PIK3CA та АКТ зустрічаються у 25–30 % первинного ТНPMЗ. Найбільший відсоток мутації PIK3CA зустрічається при тих тричі негативних пухлинах, що попередньо вважалися люмінальними, проте з прогресуванням втратили експресію рецепторів та стали потрійно негативними [5].

У дослідженні SOLAR-1 порівнювали застосування комбінації алпелісиб + фулвестрант та плацебо + фулвестрант при поширеному HR+ раку молочної залози з мутацією PIK3CA (рис. 4). У групі алпелісиб + фулвестрант виживаність без прогресування становила 11 місяців порівняно з 5,7 місяця у групі плацебо + фулвестрант [9].

У дослідженні фази I/II, яке включало пацієнтів із ТНPMЗ, комбінація алпелісиб + наб-паклітаксел продемонструвала активність у пацієнтів з HER2-негативним метастатичним раком. Показник об'єктивної відповіді пухлини становив 59 %, із них 7 % — повна відповідь, 52 % — часткова відповідь [10]. Триває подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази (349TiP ЕРІК-В3) алпелісибу з наб-паклітакселом при поширеному тричі негативному раку молочної залози з мутацією PIK3CA або PTEN і без мутації PIK3CA [11].

Інгібітори PI3K на додаток до антагоніста АР були досліджені з метою посилення ефектів інгібіторної ендокринної терапії на АР, подібно до стратегії анти-естрогенної терапії. Оскільки мутації PIK3CA часто активуються в цих пухлинах, доклінічні дані показують, що АР-позитивні клітинні лінії ТНPMЗ є чутливими до інгібіторів PI3K/mTOR при застосуванні разом із бікалутамідом. Тривають клінічні випробування фази Ib, що оцінюють комбінацію інгібітору β-PI3-кінази таселісибу в комбінації з палбоциклібом при метастатичному раку молочної залози та включають когорту ТНPMЗ (PIPA trial, NCT02389842) [12]. Нещодавно було розпочато дослідження комбінації таселісибу (інгібітор PI3Kα) та ензалутаміду (NCT02457910) при AR+ і PTEN+ раку молочної залози, включно з когортою ТНPMЗ [13]. Інше клінічне випробування фази I поєднує α-специфічний інгібітор PI3K-кінази алпелісиб з ензалутамідом при AR+ і PTEN+ раку молочної залози, включно з когортою ТНPMЗ (NCT03207529) [14].

Результати цих досліджень внесуть ясність, як інгібування PI3K-шляху впливає на віддалені результати лікування в пацієнтів із тричі негативним раком молочної залози.

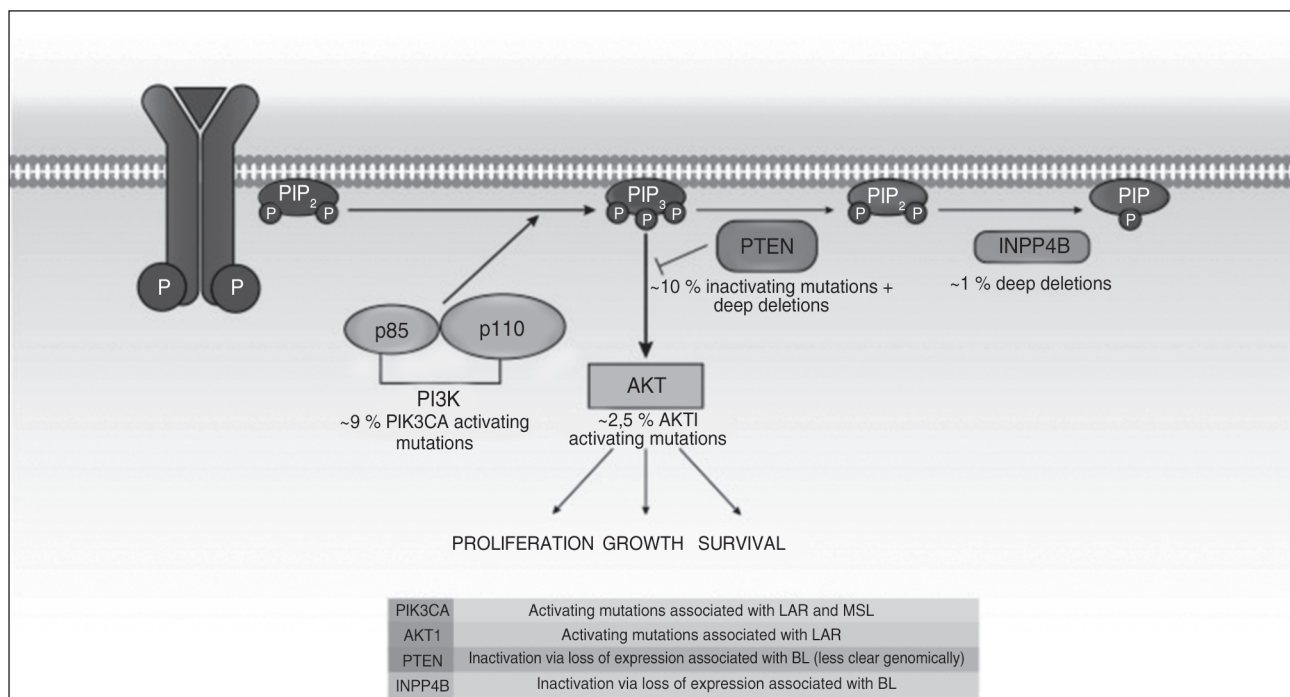


Рисунок 3. Роль сигнального шляху PI3K — АКТ — mTOR

3. Мутації в генах BRCA1, BRCA2 та інші причини дефекту гомологічної рекомбінації як передумова для застосування принципу синтетичної летальності

Дефекти гомологічної рекомбінації (ДГР) забезпечують високу мутагенність пухлини. За браком належної роботи системи репарації пошкодження в ДНК накопичуються, кількість мутацій у клітині зростає. Саме це є одним із механізмів, що сприяють канцерогенезу в нормальній клітині, розвитку злоякісного новоутворення, селекції агресивних клонів у пухлині. Проте ці знання надають можливість застосувати фундаментальну властивість пухлини — геномну нестабільність проти неї самої.

Наявність ДГР забезпечує чутливість пухлинних клітин до препаратів, що забезпечують пошкодження ДНК, у тому числі до алкілюючих агентів (а особливо — до препаратів платини) та до PARP-інгібіторів (інгібіторів полі-АДФ-рибози полімерази).

Білки BRCA1 і BRCA2 вважалися головними білками системи репарації, а мутації їхніх генів — єдиною причиною дефекту гомологічної рекомбінації. Проте зараз відомо, що гомологічна рекомбінація є системою з декількома молекулярними учасниками й порушення роботи будь-якого з них може призвести до ДГР. Наприклад, втрата клітиною одного з білків CHEK2, WEE1, PALB2, RAD51 сприяє надбанню BRCA-подібного фенотипу (визначеного як BRCAness) [15]. Ці білки утворюють комплекс, який разом із білками PARP виконує ексцизію порушеної ділянки ДНК, ре-

комбінацію ДНК та побудову нових ланцюгів. Практикуючому лікарю не потрібно запам'ятовувати всі білки та їхні функції, потрібно лише усвідомити, що, наприклад, спадковий рак молочної залози — це не тільки про BRCA: мутація будь-якого з цих генів призведе до ДГР та до виникнення злоякісної пухлинної клітини.

Хоча сьогодні спадкові мутації BRCA1/2 є єдиними біомаркерами чутливості до PARP-інгібіторів, що підтверджено в рандомізованих клінічних випробуваннях (EMBRACA [16], OlympiAD [17]), сучасні досягнення застосування PARP-інгібіторів відкривають нові перспективи для подальших досліджень. Неможливість рутинного застосування NGS-методу для дослідження мутацій в інших генах, що відповідають за ДГР, обмежує застосування PARP-інгібіторів для пухлин зі статусом BRCAness. Проте дослідження із застосуванням інгібіторів полі-АДФ-рибози полімерази для пухлин зі спільними молекулярними особливостями на основі концепції про синтетичну летальність тривають і обіцяють нам широкі перспективи.

4. Як щодо імунотерапії?

Імунна система є важливою для супресії розвитку раку. Зараз відомо, що пацієнти з трічі негативним раком молочної залози мають передумови для отримання переваги від застосування імунотерапії через наявність мутацій (високий рівень мутаційного навантаження), мікросателітної нестабільності, неоантигенів пухлини, підвищеної експресії PD-L1, лімфоцитів, що ін-

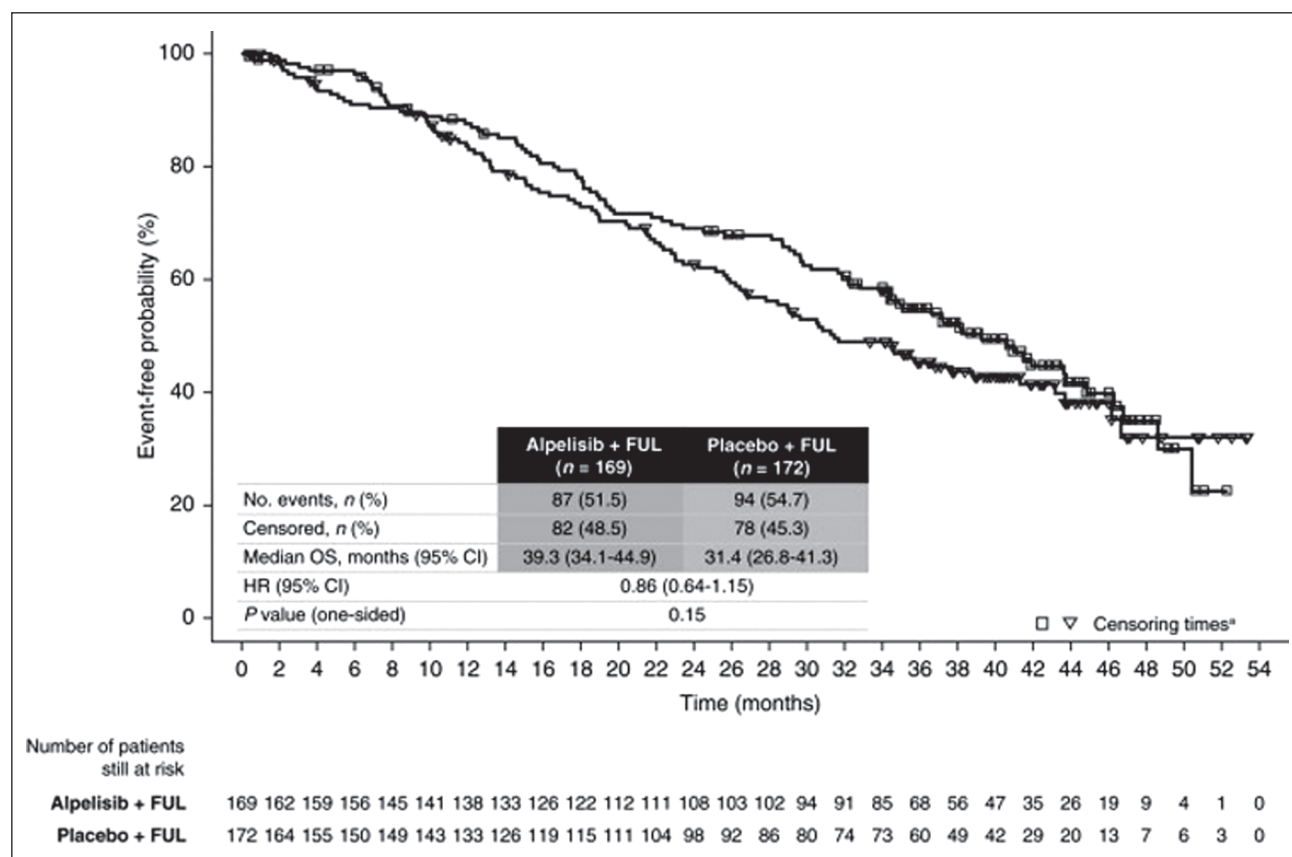


Рисунок 4. Дизайн дослідження SOLAR I [10]

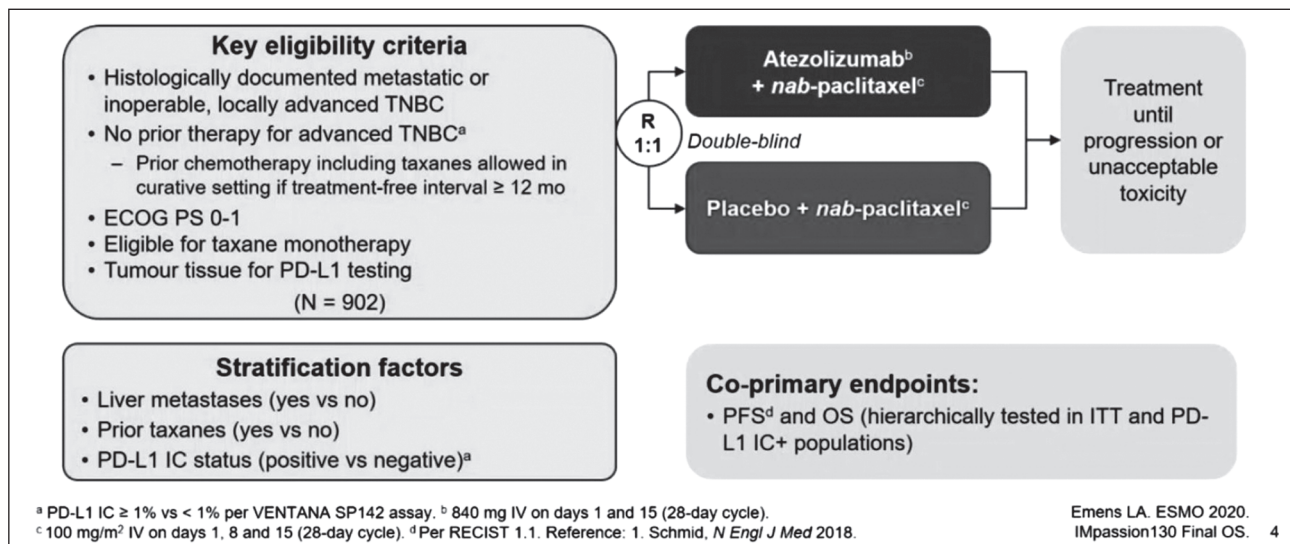


Рисунок 5. Дизайн рандомізованого дослідження IMpassion130

фільтрують пухлину (TIL). TIL почали розглядатися як інструмент для оцінювання імунної реактивності при різних злоякісних пухлинах, зокрема товстої кишки, яєчників, легень, сечового міхура, молочних залоз. Накопичені дані свідчать про те, що ступінь лімфоцитарної інфільтрації в пухлинній тканині має прогностичну цінність, зокрема, при тричі негативних пухлинах та пухлинах із гіперекспресією HER2 та є незалежним маркером сприятливого прогнозу. Крім того, інфільтруючі пухлину лімфоцити реалізують місцеву імунну відповідь, спрямовану проти росту пухлини та метастазування.

Хіміотерапія є основним методом лікування метастазуючого ТНPMЗ, але прогноз залишається невтішним, навіть після якісно проведеного лікування, через швидкий розвиток резистентності до препаратів. Отже, модуляція імунної системи є перспективною стратегією лікування таких пухлин. У 2018 р. ми були зосереджені на експресії PD-L1 при меланомі та раку легені. Але у червні 2020 р. були опубліковані дані дослідження IMpassion130 щодо користі застосування препарату атезоліумаб, що є інгібітором контрольних точок, з наб-паклітакселом при метастатичному тричі негативному раку молочної залози (рис. 5) [18].

Це подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування III фази, що включало 902 пацієнти. Вони були рандомізовані на дві групи: ті, що отримували режим атезоліумаб + наб-паклітаксел (n = 451), та ті, що отримували плацебо + наб-паклітаксел (n = 451). 41 % пацієнтів в обох групах були PD-L1-позитивними. За результатами дослідників, 3-річна загальна виживаність зросла до 36 % у режимі атезоліумаб + наб-паклітаксел із 22 % у групі наб-паклітакселу з плацебо в когорті PD-L1-позитивних пацієнтів. На підставі цього дослідження FDA надало прискореного схвалення атезоліумабу в комбінації з наб-паклітакселом для лікування пацієнтів із неоперабельним місцевопоширеним або метастатичним PD-L1+ ТНPMЗ. Це перший інгібітор контрольної точки, схвалений для застосування при метастатичному PMЗ.

Висновок

З практичної точки зору, PMЗ потрібно розглядати як збірну нозологічну форму, у яку включені підтипи пухлин, принципово різні за біологічними, генетичними, гістологічними та клінічними особливостями. Успіх у лікуванні хворих на рак молочної залози підкреслює важливість застосування персоналізованого підходу та комплексного оцінювання пухлинних маркерів. На сьогодні клінічне значення (прогностичне і предиктивне) мають такі показники: статус рецепторів ER, PR, HER2, AP, мутація PI3CA, гени BRCA1/BRCA2 та експресія PD-L1 у пухлинних клітинах. Пошук нових мішеней та шляхів цілеспрямованого впливу на них з терапевтичною метою залишається актуальним питанням у лікуванні метастатичного раку молочної залози.

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

Список літератури

1. *Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival.* 2012 June [PubMed].
2. *DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1.* 2016 March [PubMed].
3. *Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis.* 2021 March (DAISY).
4. *Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04].*
5. *Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies.* 2020 October [Nature].
6. *Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype.* July 2018 [ScienceDirect].
7. *Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative*

breast cancer (TNBC). 2015 ASCO Annual Meeting I [Journal of clinical oncology].

8. Abstract OT3-02-02: ENDEAR: A randomized international phase 3 study comparing the efficacy and safety of enzalutamide in combination with paclitaxel ChT or as monotherapy vs placebo with paclitaxel in patients with advanced TNBC [Cancer Research].

9. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. 2019 May [The new England journal of medicine].

10. Clinical and Biomarker Results from Phase I/II Study of PI3K Inhibitor Alpelisib plus Nab-paclitaxel in HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. 2021 February [PubMed].

11. 349TiP EPIK-B3: A phase III, randomised, double-blind (DB), placebo (PBO)-controlled study of alpelisib (ALP) + nab-paclitaxel (nab-PTX) in advanced triple-negative breast cancer (TNBC) [Annals of oncology].

12. PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PALbociclib [ClinicalTrials].

13. Taselisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Triple-Negative Metastatic Breast Cancer [Clinical Trials].

14. Alpelisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer [Clinical Trials].

15. BRCAness revisited. 2016 February [PubMed].

16. Embraca trial Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation [The new England journal of medicine].

17. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. 2017 August [The new England journal of medicine].

18. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer [The new England journal of medicine].

19. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. Aug 2013 [PubMed].

Отримано/Received 08.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.11.2021 ■

K.D. Hlovatska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Odesa Regional Oncological Center, Odesa, Ukraine

Metastatic triple-negative breast cancer: a dead end or a permanent stimulus for scientific research in clinical oncology? (Scientific essay)

Abstract. Breast cancer remains one of the most common malignant neoplasms in women in the world, both in developed and developing countries. According to Globocan data in 2020, the number of breast cancer cases is 11.7 % of all cases of diagnosed cancer. In Ukraine, the highest incidence rate (27.6 %) and mortality (25.5 %) from breast cancer among women fall on the age of 30–54, that is, the most socially active period of life. Metastatic breast cancer is a term for a wide group of diseases with a common mechanism of occurrence but with a pronounced diversity in histology, biology,

and clinical presentation. Modern treatment of hormone-positive cancers and HER2/neu positive subtypes results in long-term disease control and significant improvement in disease-free and overall survival rates. However, 10–15 % is a triple-negative subtype, traditionally characterized by aggressive behavior, poor prognosis, and a deficiency of targets for targeted therapy. Thus, the search for new targets that can be assessed and their practical application in the treatment of breast cancer remains an urgent issue.

Keywords: breast cancer; hormone-negative cancer; treatment

Стандарти діагностики та лікування нейроендокринних пухлин шлунково- кишкового тракту й підшлункової залози

Нейроендокринні пухлини (НЕП) травної системи об'єднують широке коло епітеліальних новоутворень, що виникають у різних відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підшлункової залози і мають загальну здатність синтезувати біологічно активні речовини й пептидні гормони. Ці пухлини являють собою найбільш поширену групу новоутворень із клітин із нейроендокринним фенотипом і становлять понад 60 % нейроендокринних неоплазій усіх анатомічних локалізацій. Успіх у лікуванні нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту ґрунтується перш за все на використанні сучасних методів діагностики, а також на раціональному застосуванні наявного арсеналу хірургічних і терапевтичних методів, що дозволяють поліпшити прогноз захворювання й виживаність пацієнтів із НЕП.

24 червня 2021 року в Києві відбулася науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «UkraineOncoGlobal — 2021. Session 6», у рамках якої були розглянуті сучасні можливості діагностики та лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози.

Із доповіддю «Стандарти діагностики та лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту» виступила Беата Кос-Кудла, доктор медицини, професор кафедри патофізіології та ендокринології медичного університету Сілезії, керівник клініки ендокринології та нейроендокринних пухлин, керівник центру удосконалення Європейського товариства нейроендокринних пухлин та член його виконавчого комітету, президент Польського товариства ендокринологів.

На сьогодні в усьому світі відзначається зростання захворюваності на нейроендокринні пухлини шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, їх частота становить 8,4 на 100 000 населення. Це означає, що НЕП шлунково-кишкового тракту вже не є рідкісними захворюваннями. Разом із тим відзначається підвищення загальної виживаності пацієнтів, що свідчить про

вдосконалення методів діагностики та лікування. Так, виживаність хворих із НЕП підшлункової залози збільшилася до 60 місяців, тонкого кишечника — до 103, сліпої кишки — до 98, прямої кишки — до 83 місяців. Деякі пацієнти навіть із метастазами НЕП кишечника живуть більше 10 років.

У реальній клінічній практиці необхідне проведення менеджменту, що включає поетапне здійснення діагностики та лікування НЕП, що буде розглянуто на прикладі трьох клінічних випадків: пацієнта з метастазами НЕП кишечника, виявленої випадково; пацієнта з вираженими клінічними симптомами і гормональною гіперсекрецією НЕП; пацієнта з ендоскопічно виявленним поліпом шлунка.

У пацієнта 1 відсутні клінічні симптоми, проте випадково виявлені множинні метастази в печінці. Також пацієнту на першому етапі слід провести біопсію й патоморфологічне дослідження метастазів. У наведеному випадку була виявлена нейроендокринна пухлина градації G2 (NET G2), позитивні маркери хромограніну А і цитокератину, Ki-67 — 5 %. На другому етапі проводився пошук первинної пухлини із застосуванням ендоскопічного обстеження та інструментальних методів — КТ, МРТ. Крім того, актуальне використання радіоізотопних методів діагностики — ⁶⁸Ga ПЕТ/КТ, при швидко прогресуючій нейроендокринній пухлині — ¹⁸FDG ПЕТ/КТ.

Визначення гормональної активності пухлини здійснюється на третьому етапі за допомогою встановлення рівня біохімічних маркерів НЕП. Найбільш поширеною опцією є визначення хромограніну А в плазмі крові. При НЕП рівень хромограніну А підвищується, проте це може бути пов'язане і з кардіоваскулярними (артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром), ендокринними (феохромцитома, гіперпаратиреоїдит, гіпертиреозит) захворюваннями, із запаленням (ревматоїдний артрит, хронічний бронхіт). Також підвищений рівень хромограніну А властивий для раку простати, мозку, яєчників, ниркової недостатності, гастроінтестинальної патології (атро-

фічний гастрит, панкреатит, цироз печінки, хронічний гепатит).

У зв'язку з цим триває пошук нових, більш перспективних маркерів НЕП. У даний час таким є NETest, що використовується для діагностики НЕП шлунково-кишкового тракту і бронхопальмональної системи. У дослідженні A. Malczewska et al. (2019) за участю понад 5000 пацієнтів було показано, що результати NETest практично повністю співвідносяться з результатами морфологічної та функціональної візуалізації (КТ, Ga-SSA ПЕТ/КТ). Пацієнту 1 також було проведено NETest, який не показав гормональної активності пухлини: 5-НІАА I — 5,25 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), 5-НІАА II — 7,23 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), CgA — 461 нг/мл (N = 2–18 нг/мл), Serotonin — 145 нг/мл (N = 40–400 нг/мл).

Далі, на четвертому етапі, пацієнту призначається лікування. Згідно з клінічними рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO), при нефункціонуючих нейроендокринних пухлинах з експресією рецепторів соматостатину терапією 1-ї лінії є аналоги соматостатину, серед яких доведену ефективність і безпеку має ланреотид (Соматулін® Аутожель), який і був призначений пацієнту в дозі 120 мг кожні 4 тижні.

Результати багатоцентрового когортного дослідження CLARINET FORTE фази II, подані на Європейському онкологічному конгресі (ESMO) у 2020 році, показали, що прийом ланреотиду 120 мг кожні 14 днів зменшує прогресування НЕП ШКТ і підшлункової залози та поліпшує загальну виживаність. У дослідженні взяли участь пацієнти з центрів Бельгії, Німеччини, Франції, Данії, Ірландії, Італії, Нової Зеландії, Польщі, Іспанії та Великобританії. Усі пацієнти мали прогресуючі метастатичні НЕП підшлункової залози (n = 48) і середніх відділів кишечника (n = 51), із Ki-67 ≤ 20 %, рецептором соматостатину 2+ (SSTR2+), які отримували останні 2 роки ланреотид 120 мг кожні 28 днів протягом ≥ 24 тижні.

Після періоду скринінгу кожна когорта отримувала ланреотид 120 мг кожні 14 днів. Пацієнти в когорті з НЕП підшлункової залози спостерігалися протягом 48 тижнів, пацієнти з НЕП середніх відділів кишечника — 96 тижнів. Первинною кінцевою точкою була медіана виживання без прогресування (ВБП), вторинними кінцевими точками — контроль захворювання, загальна відповідь на лікування і його безпека.

Результати дослідження продемонстрували, що медіана ВБП у пацієнтів із НЕП середньої кишки становила 8,3 місяця, у пацієнтів із панкреатичними НЕП — 5,6 місяця, стабілізація захворювання була досягнута у 68,5 і 66,7 % відповідно. У пацієнтів із панкреатичними НЕП та Ki-67 ≥ 10 % медіана ВБП становила 2,8 місяця, що потребує використання додаткових методів лікування. Лікування переносилося добре, серед побічних ефектів найбільш часто фіксувалися (≥ 10 %) шлунко-

во-кишкові розлади: 25,0 % у групі панкреатичних НЕП та 27,3 % — у групі НЕП середньої кишки.

На п'ятому етапі при подальшому прогресуванні НЕП слід розглянути застосування пептид-рецепторної радіонуклідної терапії (PRRT). При PRRT нейроендокринних пухлин використовуються радіофармацевтичні препарати, в яких радіоактивний ізотоп (лютецій-177) пов'язаний з аналогом соматостатину — ланреотидом. Після введення він зв'язується із рецепторами соматостатину на поверхні НЕП, а клітини пухлини поглинають радіоактивну речовину. Таким чином, висока доза опромінення надходить безпосередньо в ракові клітини.

У 10-річному дослідженні J. Kunikowska et al. (2017) вивчалось застосування пептид-рецепторної радіонуклідної терапії при прогресуванні НЕП шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози. Були продемонстровані оптимістичні результати: медіана виживаності без прогресування для НЕП підшлункової залози становила 30,4 місяця, для тонкого кишечника — 29,5, товстого кишечника — 40,3 місяця. Загальна виживаність — 78,9; 58,1 і 82,5 місяця відповідно.

У метааналізі, проведеному J. Strosberg (2021), що включає 224 пацієнтів із НЕП товстого кишечника з 3 клінічних центрів Нідерландів, Великобританії та Німеччини, було продемонстровано, що отримання пептид-рецепторної радіонуклідної терапії ¹⁷⁷Lu PRRT призводить до збільшення ВБП до 12,5 місяця, загальної виживаності — до 26,8 місяця.

У дослідженні W. De Herder (2020) було встановлено, що проведення повторної PRRT з ¹⁷⁷Lu-DOTATATE забезпечує ефективність у 59,2 % пацієнтів із НЕП середніх відділів кишечника й підшлункової залози. Це виявлялося у збільшенні виживаності без прогресування — 14,7 і 14,4 місяця для середніх відділів кишечника і підшлункової залози відповідно. При цьому автори дослідження підкреслюють, що дана терапія не тільки ефективна, а й безпечна.

У дослідженні E.A. Carlsen et al. (2019) за участю 149 пацієнтів із НЕП ШКТ (n = 34), підшлункової залози (n = 89) та інших локалізацій (n = 26) було показано, що призначення PRRT при прогресуванні пухлини забезпечує контроль захворювання в 69 % випадків. У пацієнтів з Ki-67 21–54 % (n = 125) порівняно з Ki-67 ≥ 55 % (n = 23) медіана ВБП становила 16 та 6 місяців, загальна виживаність — 31 та 9 місяців відповідно. При порівнянні нейроендокринних пухлин (n = 60) і нейроендокринних карцином (n = 62): виживаність без прогресування — 19 і 8 місяців, загальна виживаність — 44 і 19 місяців відповідно.

Пацієнту 1 у період із 02.2017 по 11.2017 р. були проведені 4 терапевтичних цикли PRRT з ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Була отримана хороша відповідь на лікування, із ремісією захворювання. Однак через 3 роки НЕП знову стала прогресувати, що було підтверджене біохімічними, клінічними і радіологічними методами

обстеження: 5-НІАА I — 7 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), 5-НІАА II — 6,1 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), CgA — 962 нг/мл (N = 2–18 нг/мл), Serotonin — 445,61 нг/мл (N = 40–400 нг/мл). У зв'язку з цим на шостому етапі були розглянуті різні варіанти лікування — аналогі соматостатину, PRRT, таргетна й хіміотерапія. Був зроблений вибір на користь молекулярної таргетної терапії еверолімусом. Пацієнтам із цукровим діабетом краще призначати сунітиніб.

При подальшому прогресуванні нейроендокринної пухлини слід застосовувати хіміотерапевтичне лікування. Для НЕП із Ki-67 < 55 % призначають капецитабін + темозоломід за схемою: капецитабін 750 мг/м² перорально 2 рази/день у 1–14-й дні, темозоломід 200 мг/м² на 10–14-й і 28-й день циклу. Ефективність комбінації капецитабін + темозоломід у терапії НЕП була доведена в дослідженні Cap-Tem. Результати дослідження продемонстрували виживаність без прогресування 10,1 місяця і загальну виживаність 102,9 місяця. При Ki-67 > 55 % доцільніше використовувати цисплатин 80 мг/м² 1 день або 30 мг/м² в 1, 2, 3-й день, етопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3-й день кожен 21 день.

Слід зазначити, що нейроендокринні пухлини шлунково-кишкового тракту й підшлункової залози можуть мати виражені клінічні симптоми гормональної гіперсекреції, що вимагають певної послідовності в проведенні діагностики та лікування. Вони будуть розглянуті на прикладі пацієнта 2, який надійшов у клініку з карциноїдним синдромом, що виявлявся вираженою діареєю, некротизуючою мігруючою еритемою і стоматитом. На 1-му етапі пацієнту була проведена діагностика з використанням біохімічних маркерів, що показала результати, відповідні до карциноїдного синдрому: 5-НІАА I — 65,29 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), 5-НІАА II — 57,26 мг/добу (N = 2–6 мг/добу), CgA — 442,4 нг/мл (N = 2–18 нг/мл), Serotonin — 1614,0 нг/мл (N = 40–400 нг/мл). На 2-му етапі — радіоізотопне дослідження ⁶⁸Ga-DOTATATE ПЕТ/КТ, що дозволило виявити вогнища з гіперекспресією до рецепторів соматостатину в клубовій кишці, брижі і печінці (сегменти 2, 3 і 8).

На 3-му етапі призначалося лікування. Згідно з рекомендаціями ENETS, 1-ю лінією терапії при НЕП шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози G₁ і G₂ є ланреотид (Соматулін® Аутожель). Його призначення пацієнту 2 значно поліпшило клінічний перебіг хвороби. На 4-му етапі була проведена хірургічна операція з частковою резекцією тонкої кишки, мезентеріальних метастазів і великих метастазів печінки. Також із метою впливу на метастази печінки меншого розміру була здійснена радіочастотна абляція. Після проведеної хірургічної циторедукції до настання прогресування пухлини пацієнт продовжував отримувати ланреотид (Соматулін® Аутожель).

При прогресуванні НЕП на 5-му етапі, враховуючи високу експресію рецепторів соматостатину, пацієнту були проведені 4 цикли пептид-радіонуклідної терапії

¹⁷⁷LU-DOTATATE із досягненням хороших результатів лікування. При розвитку рефрактерного карциноїдного синдрому (6-й етап) пацієнту був призначений телотристант — інгібітор L-триптофан-гідроксилази, також було продовжено лікування аналогами соматостатину (Соматулін® Аутожель).

Телотристант інгібує продукцію серотоніну і тим самим полегшує симптоми діареї при карциноїдному синдромі. Його ефективність була показана в мультицентровому подвійному сліпому дослідженні TELESTAR, за участю 135 пацієнтів із рефрактерною діареєю (5–6 епізодів на добу), рандомізованих на 3 групи: телотристант 250, 500 мг і плацебо. Після 12 тижнів лікування щоденна дефекація зменшилася на 30 % у групах, які отримували телотристант 250 та 500 мг — 44 та 42 % пацієнтів, тоді як у групі плацебо цей показник становив 20 %.

У плацебо-контрольованому дослідженні з аналогічним дизайном (TELECAST) ефективність телотристанту оцінювалася у 76 пацієнтів із діареєю, викликану карциноїдним синдромом. Кінцевою точкою була зміна маркера рівня серотоніну — гідроксііндолацетової кислоти в сечі. Через 12 тижнів цей показник збільшився на 98 % у групі плацебо і знизився на 33 і 77 % у групах телотристанту 250 і 500 мг.

Таким чином, застосування телотристанту рекомендоване для лікування діареї, спричиненої карциноїдним синдромом, у поєднанні з аналогами соматостатину. Його безпека і хороша переносимість була показана в довгостроковому дослідженні TELEPATH, у якому учасники попередніх досліджень продовжили прийом препарату в дозі 250 або 500 мг протягом ще 84 тижнів. Було встановлено, що тип і число небажаних явищ не залежить від дозування і тривалості застосування телотристанту. Більшість пацієнтів повідомляли про істотне полегшення симптомів, що асоціювалося зі стійким поліпшенням показників якості життя.

Також при проведенні лікування НЕП необхідно використовувати можливості локорегіональної терапії для печінки, оперативне видалення метастазів і трансплантацію печінки.

У пацієнта 3 за допомогою ендоскопії був виявлений поліп шлунка, при патоморфологічному дослідженні якого (1-й етап) ідентифікована нейроендокринна пухлина шлунка G₁. На 2-му етапі було проведено біохімічне дослідження, яке показало, що НЕП відноситься до найбільш поширеного типу 1, що супроводжується підвищенням рівня хромограніну А і гастрину. Далі була проведена ендоскопія шлунка із забором матеріалу і його гістологічним дослідженням (3-й етап).

На 4-му етапі, враховуючи, що розміри пухлини становили менше 1 см, було запропоноване спостереження за її перебігом, з обов'язковим контролем кожні 12 місяців. При прогресуванні пухлини (5-й етап) слід розглянути проведення ерадикації *H. pylori* і

призначення ^{177}Lu -satoreotide-tetraxetan, який добре зарекомендував себе при НЕП 1-го типу. У дослідженні G.P. Nicolas (2020) було показано, що новий антагоніст рецепторів соматостатину 2 сатореотид забезпечує ефективну відповідь у 90 % пацієнтів.

При екстрапанкреатичних нейроендокринних пухлинах ефективність продемонстрував сурфатиніб. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні SANET-ер III фази за участю 198 пацієнтів медіана PFS, оцінена дослідниками в проміжному аналізі, у групі лікування становила 9,2 місяця, а в групі плацебо — 3,8 місяця. Однак деякі питання, пов'язані з призначенням сурфатинібу, у тому числі з безпекою терапії, залишаються відкритими й вимагають подальшого вивчення.

Таким чином, у всьому світі збільшується поширеність нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози. На сьогодні ми маємо

доведену ефективність лікування аналогами соматостатину. При прогресуванні НЕП терапія аналогами соматостатину призначається в комбінації з пептид-радіонуклідною терапією, яка проводиться повторними курсами. Також аналоги соматостатину можуть застосовуватися в поєднанні з молекулярною, хіміо- та імунотерапією.

У Польщі призначення лікування пацієнтам із НЕП проводиться мультидисциплінарною командою за участю ендокринологів, гастроентерологів, онкологів, лікарів внутрішньої медицини, фахівців у галузі ядерної та радіологічної медицини. Розвивається телемедицина, проводяться онлайн-консультації, завдяки яким лікар може отримати консультативну допомогу від експертів з будь-якого куточка країни, що особливо важливо в умовах пандемії.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Оптимальні підходи до лікування пацієнок з раннім HER2-позитивним раком молочної залози високого ризику

Рак молочної залози (PMЗ) посідає перше місце в структурі захворюваності і смертності жінок в економічно розвинених країнах. Щорічно у світі виявляється не менше ніж 1,3 млн нових випадків PMЗ. Захворюваність на PMЗ в Європі на рік становить 50–105, а смертність — 21,5 випадку на 100 тис. осіб жіночої статі. Згідно з даними GLOBOCAN (2018), приблизно у 2,1 млн жінок було діагностовано PMЗ, що становить 11,6 % від загальної кількості злоякісних новоутворень. Це свідчить про те, що серед жінок зі злоякісними пухлинами у кожній четвертій діагностується PMЗ, і Україна не є винятком.

29 листопада 2021 року відбулася науково-практична конференція «UkraineOncoGlobal-2021. Session 10», у рамках якої були розглянуті актуальні питання лікування раку шкіри, нирок, недрібноклітинного раку легень, медикаментозно-індукованого ураження печінки, метастатичного раку молочної залози, а також раннього HER2-позитивного PMЗ (pPMЗ).

З доповіддю «Оптимальні підходи до лікування пацієнок з раннім HER2-позитивним раком молочної залози високого ризику» виступив доцент кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олексій Сергійович Зотов.

HER2/neu-позитивний рак молочної залози — це відомий фенотиповий варіант PMЗ. Висока ампліфікація гена human epidermal receptor 2 (HER2) або C-erbB-2 (ERBB2) має місце у 10–20 % пацієнок із PMЗ, обумовлюючи агресивний перебіг пухлинного процесу, підвищену частоту рецидивів і резистентність до протипухлинної терапії. При цьому до останнього часу клінічна онкологія була обмежена в спектрі засобів, ефективних щодо цього варіанта PMЗ. Однак за останнє десятиліття відбулися істотні зміни.

На сьогодні існує ціла низка препаратів, які ефективні при HER2-позитивному PMЗ. Першим із них є трастузумаб, присутній на фармацевтичному ринку з кінця 1990-х років. Він являє собою гуманізовані моноклональні антитіла, які вибірково зв'язуються з позаклітинним доменом HER2/neu. Крім того, до цієї групи належить пертузумаб — препарат нового покоління, що є інгібітором димеризації HER2, HER1, -3, -4.

Для лікування HER2/neu PMЗ застосовуються імунокон'югати — це новаторська група препаратів, у яких роль вектора належить трастузумабу. Він до-

ставляє в пухлинну клітину високоактивні хімотерапевтичні засоби, які діють вибірково і локально, не справляючи токсичної дії, — трастузумаб емтанзин (Кадсила), трастузумаб дерукстекал (Енхерту). Дещо пізніше з'явилися моноклональні антитіла для підшкірного введення: трастузумаб, пертузумаб. Потім були розроблені фіксовані комбінації моноклональних антитіл для підшкірного введення — пертузумаб + трастузумаб (Фесго). До групи малих молекул, які мають антиHER2-дію, належать лопатиніб, нератиніб і тукатиніб.

У даний час досить значного поширення набуло підшкірне введення трастузумабу. Цей спосіб введення препарату являє собою зручну і просту в застосуванні альтернативу внутрішньовенній інфузії, створюючи підшкірне депо препарату. Однак, незважаючи на його позитивні сторони, цей спосіб введення може нести й потенційну небезпеку. По-перше, структура підшкірного простору обмежує обсяг лікарського засобу, який можна вводити. По-друге, міжклітинний матрикс складається із глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, що утворюють в'язкий бар'єр для дифузії рідини в міжклітинному матриксі, що перешкоджає доставці препарату в судинне русло, особливо коли це стосується великих молекул, якими є моноклональні антитіла.

У зв'язку з цим була розроблена нова форма трастузумабу для підшкірного введення, що включає в себе рекомбінантну розчинну людську гіалуронідазу, яка створює канали діаметром близько 200 нм, руйнуючи гіалуронову кислоту міжклітинного матриксу. Через ці канали можуть дифундувати і великі терапевтичні білки, такі як моноклональні антитіла. Зазначені ефекти гіалуронідази в міжклітинному матриксі є тимчасовими і повністю зникають протягом 24 годин після ін'єкції.

Рекомбінантна гіалуронідаза (РГ) людини була розроблена та синтезована компанією Halozyme Therapeutics. РГ забезпечує можливість підшкірного введення великих об'ємів лікарських засобів, має короткий період напіввиведення, перехідний і оборотний ефекти. Тому сьогодні РГ використовується в багатьох лікарських формах для підшкірного введення, зокрема ритуксимабу, трастузумабу, а тепер і в комбінації пертузумаб + трастузумаб.

Переваги підшкірної форми трастузумабу були продемонстровані в клінічних дослідженнях. Показники

залишкової концентрації в сироватці та повної патологічної відповіді при введенні трастузумабу підшкірно не поступались показникам при введенні трастузумабу внутрішньовенно, при цьому зберігався профіль безпеки (Ismael C. et al., 2012). Більшість пацієнтів (86 %) надали перевагу введенню трастузумабу підшкірно порівняно з уведенням внутрішньовенно (Pivot X. et al., 2013). Причинами такого вибору серед пацієнтів були: економія часу та менший рівень болю/дискомfortу/ побічних ефектів (Pivot X. et al., 2014).

Більшість медичних працівників (81 %) сповістили про вищий рівень задоволеності від досвіду введення трастузумабу підшкірно порівняно з уведенням внутрішньовенно. Введення трастузумабу підшкірно скорочувало тривалість перебування в клініці та час проведення процедури для медичних працівників порівняно з уведенням трастузумабу внутрішньовенно. Медичні працівники вважали, що вибір лікарської форми для підшкірного введення може допомогти знизити ризик помилок дозування та скоротити втрати препарату (De Cock E. et al., 2016).

Пертузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом. Він зв'язується з позаклітинним доменом II рецептора HER2 пухлини і перешкоджає димеризації (утворенню пар) рецепторів. Тобто пертузумаб і трастузумаб мають різні точки прикладання на рецепторі HER2.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб трансформувала комплекс наявних засобів лікування і на сьогодні є стандартом лікування пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози. Вона застосовується як перша лінія терапії при метастатичному РМЗ. У дослідженні CLEOPATRA додавання пертузумабу до комбінації трастузумаб + хіміотерапія значно підвищувало показник виживаності без прогресування з 12,4 до 18,5 місяця порівняно з комбінацією трастузумаб + хіміотерапія + плацебо. Середня загальна виживаність також значно підвищувалась у групі, яку лікували комбінацією пертузумаб + трастузумаб + хіміотерапія (56,5 місяця), порівняно з групою, яку лікували комбінацією трастузумаб + хіміотерапія + плацебо (40,8 місяця). Це також було підтверджено в дослідженнях PUFFIN, PERUSE.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб призначається для неоад'ювантної терапії у пацієнок з рРМЗ із високим ризиком рецидиву. У дослідженні NeoShere було продемонстровано, що додавання пертузумабу до комбінації трастузумаб + хіміотерапія значно підвищувало показники повної морфологічної відповіді з 35 до 49 % порівняно з комбінацією трастузумаб + хіміотерапія. Додаткові підтримуючі дослідження TRYPHAENA, BERENICE, PEONY підтвердили ефективність пертузумабу + трастузумабу для неоад'ювантної терапії.

Крім того, ця комбінація успішно використовується для ад'ювантної терапії у пацієнок із рРМЗ із високим ризиком рецидиву. Це підтверджено результатами дослідження APHINITY: додавання пертузумабу до комбінації трастузумаб + хіміотерапія знизило ризик рецидиву або смерті на 23 % порівняно з комбінацією трастузумаб + хіміотерапія + плацебо. У пацієнтів з N-позитивним рРМЗ комбінація пертузумаб + трастузумаб + хіміотерапія знижувала цей ризик на 28 %

порівняно з комбінацією трастузумаб + хіміотерапія + плацебо.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб + хіміотерапія затверджена і визнана міжнародними настановами як стандарт лікування пацієнтів з HER2-позитивним РМЗ високого ризику. До пацієнтів високого ризику (за даними дослідження APHINITY) відносяться хворі, які мають HER2-позитивний РМЗ з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів або без їх ураження при діаметрі пухлини більше ніж 1,0 см; хворі з пухлинами від 0,5 до 1 см без ураження лімфатичних вузлів за наявності хоча б одної з таких ознак: низьке диференціювання пухлини, відсутність рецепторів естрогену і прогестерону або вік молодше ніж 35 років.

Внутрішньовенне комбіноване лікування пертузумабом і трастузумабом є добре вивченим методом лікування, який, однак, може створювати незручності для пацієнтів і системи охорони здоров'я. Це обумовлено тривалим часом інфузії і спостереження/перевантаження шпиталів і клінік. Інфузії пертузумабу тривають 30–60 хвилин, з подальшим спостереженням протягом 30–60 хвилин. Інфузії трастузумабу — 30–90 хвилин, з подальшим спостереженням протягом 2–6 годин. Внутрішньовенне комбіноване лікування пертузумабом і трастузумабом може спричинити проблеми з оптимізацією використання ресурсів: це тривалий час підготовки та значне використання ресурсів, що пов'язане з відповідними витратами, створенням та підтримкою постійного венозного доступу. У свою чергу, постійна потреба у венозному доступі може бути пов'язана з підвищеними витратами, ризиком інфікування, тромбозом та дискомфортом. Усе це може бути обтяжуючими факторами для деяких пацієнтів.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення містить антитіла, які затверджені для внутрішньовенного введення (пертузумаб і трастузумаб), але відрізняються способом введення. Ця комбінація містить у своєму складі рекомбінантну гіалуронідазу людини, що дозволяє введення більшого об'єму препарату підшкірно (15 мл — навантажувальна доза, 10 мл — підтримуюча доза). Вона є готовим до використання препаратом із фіксованою дозою, що вводиться підшкірно в стегно протягом 5–8 хвилин.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення відрізняється від трастузумабу для підшкірного введення. Відмінності стосуються навантажувальної дози, яка для комбінації становить 1200 мг пертузумабу і 600 мг трастузумабу (15 мл п/ш), тоді як для трастузумабу — 600 мг (5 мл п/ш). Час введення для комбінації пертузумаб + трастузумаб — 8 хвилин, для трастузумабу — менше ніж 5 хвилин, час спостереження — 30 хвилин і 6 годин відповідно. Для комбінації пертузумаб + трастузумаб підтримуюча доза становить 600 мг пертузумабу та 600 мг трастузумабу (10 мл п/ш), для трастузумабу — 600 мг (5 мл п/ш), час введення — 5 хвилин і менше ніж 5 хвилин, час спостереження — 15 хвилин та 2 години відповідно.

Ключовими дослідженнями, які підтверджують ефективність і безпеку комбінації пертузумаб + трастузумаб, є дослідження FeDeriCa та PhranceSCa.

FeDeriCa — дослідження фази III з оцінки фармакокінетики, ефективності та безпеки комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення порівняно з пертузумабом і трастузумабом для внутрішньовенного введення. У дослідженні взяли участь 500 пацієнок з підтвердженим операбельним або локально-поширеним/запальним HER2-позитивним РМЗ з первинною пухлиною більше ніж 2 см або з ураженням лімфатичних вузлів, стадії II–IIIС. Усі вони, залежно від вибору дослідника, були рандомізовані 1 : 1 на групу А (n = 252), яка отримувала пертузумаб і трастузумаб внутрішньовенно (4 цикли), і групу В (n = 242), якій була призначена комбінація пертузумаб + трастузумаб підшкірно (4 цикли).

Для окремих пацієнтів дослідники обирали один із двох наступних режимів неoad'ювантної хіміотерапії:

- 4 цикли доксорубіцину (60 мг/м²) і циклофосфаміду (600 мг/м²) кожні 2 тижні із наступним застосуванням паклітакселу (80 мг/м²) щотижня протягом 12 тижнів;

- 4 цикли доксорубіцину (60 мг/м²) і циклофосфаміду (600 мг/м²) кожні 3 тижні із наступними 4 циклами доцетакселу (75 мг/м² протягом першого циклу і потім 100 мг/м² протягом наступних циклів за рішенням дослідника) кожні 3 тижні.

Далі проводилося хірургічне втручання. Після нього пацієнти продовжували лікування комбінацією пертузумаб + трастузумаб підшкірно або пертузумабом та трастузумабом для внутрішньовенного введення, як і до хірургічного лікування, протягом додаткових 14 циклів, до завершення 18 циклів анти-HER2-терапії.

Навантажувальна доза пертузумабу внутрішньовенно становила 840 мг, трастузумабу — 8 мг/кг; підтримуюча доза — 420 мг і 6 мг/кг відповідно. Навантажувальна доза комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення — 1200 мг/600 мг на 15 мл; підтримуюча доза — 600 мг/600 мг на 10 мл.

Первинною кінцевою точкою була залишкова концентрація C_{trough} пертузумабу в сироватці до прийому препарату в циклі 8: продемонструвати не меншу C_{trough} пертузумабу в сироватці в циклі 7 (тобто до прийому препарату в циклі 8) у комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення порівняно з пертузумабом в/в.

Вторинні кінцеві точки:

- C_{trough} трастузумабу в сироватці, цикл 8, до прийому препарату: демонстрація не меншої C_{trough} трастузумабу в сироватці в циклі 7 (тобто до прийому препарату в циклі 8) для комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення порівняно з трастузумабом в/в;

- trCR — ерадикація інвазивного захворювання в молочній залозі і пахвах (тобто uT_0/uTN_0);

- довгострокова ефективність: виживаність без ознак інвазивного захворювання, виживаність без подій, віддалений безрецидивний інтервал, загальна виживаність;

- безпека (зокрема, кардіотоксичність).

У дослідженні FeDeriCa було доведено, що C_{trough} пертузумабу в сироватці в циклі 7 (оцінка до введення препарату в циклі 8) в комбінації пертузумаб + тра-

тузумаб для підшкірного введення була порівнянною з його концентрацією при внутрішньовенному введенні. Пертузумаб у мінімальній концентрації у циклі 7 (тобто до введення дози циклу 8) у складі комбінації пертузумаб + трастузумаб (88,7 мкг/мл) був не менш ефективним, ніж пертузумаб для внутрішньовенного введення (72,4 мкг/мл), із співвідношенням геометричних середніх 1,22 (90% ДІ: 1,14–1,31). Нижня межа 90% ДІ для співвідношення середньгеометричних величин C_{trough} пертузумабу в сироватці перевищила межу не меншої ефективності, яка становила 0,8.

Трастузумаб у мінімальній концентрації у циклі 7 у складі комбінації для підшкірного введення (58,7 мкг/мл) продемонстрував не меншу ефективність порівняно з трастузумабом для внутрішньовенного введення (44,1 мкг/мл), із співвідношенням геометричних середніх 1,33 (90% ДІ: 1,24–1,43).

Показники загальної повної патоморфологічної відповіді (trCR) для комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення були практично ідентичними таким пертузумабу і трастузумабу для внутрішньовенного введення — 59,5 та 59,7 %, що відповідало даним попередніх досліджень в умовах неoad'ювантної терапії. Причому показники trCR були стабільними незалежно від факторів розподілу — віку, гістологічного підтипу, менопаузального статусу, раси, кліренсу креатиніну.

Маса тіла впливала на фармакокінетику пертузумабу і трастузумабу при різних формах введення. Частка пацієнтів з низькою вагою, які досягли trCR , становила 100 % для пертузумабу і трастузумабу при внутрішньовенному введенні і 42,9 % — для комбінації пертузумаб + трастузумаб, при ожирінні — 63,3 і 48,1 % відповідно. Тоді як у пацієнтів із нормальною та надмірною вагою ці показники практично не відрізнялись.

Профіль безпеки комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення був порівнянним з профілем безпеки пертузумабу і трастузумабу внутрішньовенних і відповідав попереднім випробуванням пертузумабу + трастузумаб + хіміотерапія; не було виявлено нових сигналів безпеки. Загальна кількість серйозних побічних ефектів, побічних реакцій ≥ 3 та припинення рандомізованого лікування через побічні реакції були збалансовані між групами. Також була відсутня різниця між групами в показниках кардіотоксичності.

Автори дослідження дійшли висновку, що комбінація пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення — це швидкий (уведення протягом 5–8 хвилин порівняно з 30–60 хвилинами для в/в введення пертузумабу і трастузумабу) і найменш інвазивний метод введення для лікування HER2-позитивного РМЗ.

Дослідження PRanceSCa (NCT03674112) — рандомізоване багатоцентрове відкрите перехресне дослідження за участю 160 пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози, які отримували ад'ювантне лікування. Перед дослідженням усі пацієнти завершили неoad'ювантне лікування пертузумабом, трастузумабом та хіміотерапією, після чого було проведено хірургічне лікування.

Далі всі пацієнти були рандомізовані 1 : 1 на дві групи ад'ювантної терапії: 80 пацієнтів у групі А отримували 3 цикли пертузумабу і трастузумабу для внутрішньовенного введення із наступними 3 циклами застосування комбінації пертузумаб + трастузумаб підшкірно, а 80 пацієнтів у групі В отримували 3 цикли комбінації пертузумаб + трастузумаб підшкірно із наступними 3 циклами пертузумабу і трастузумабу для внутрішньовенного введення. Після цього вони продовжували терапію по вибору: пертузумаб і трастузумаб внутрішньовенно або підшкірно. Також дозволялось використовувати ад'ювантну гормональну терапію та/або радіотерапію для лікування раку молочної залози.

Первинною кінцевою точкою були переваги пацієнтів у виборі комбінації пертузумаб + трастузумаб підшкірно.

Вторинними кінцевими точками були задоволеність пацієнта, вибір пацієнтом лікарської форми для продовження лікування HRQoL, сприйняття медичним працівником впливу на використання часу, ресурсів, безпечність і переносимість (зокрема, безпечність переходу з п/ш введення на в/в введення і навпаки), ефективність.

Після 6-го циклу 136 із 160 пацієнтів (85 %) повідомили про перевагу підшкірного введення фіксованої комбінації пертузумаб + трастузумаб проти 14 % (22 із 160) пацієнтів, які віддали перевагу внутрішньовенному введенню пертузумабу та трастузумабу. Основними факторами при виборі терапії були: менша тривалість перебування в клініці (n = 119) і більш комфортне лікування при підшкірному введенні комбінації пертузумаб + трастузумаб. Серед пацієнтів, які віддали перевагу комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення, 93 % були сильно або досить сильно переконаними.

Згідно з опитувальниками щодо якості життя, більшість пацієнтів були дуже задоволені або задоволені підшкірним введенням комбінації пертузумаб + трастузумаб порівняно з внутрішньовенним введенням. Також більшість пацієнтів зазначили, що під час лікування цією комбінацією вони мали більше ніж достатньо часу, щоб поговорити зі своєю медсестрою/лікарем.

Більшість медичних працівників вважали, що перехід від в/в інфузій пертузумабу і трастузумабу на підшкірне введення комбінованого препарату пертузумабу + трастузумабу економить час та ресурси при підготовці препаратів для лікування.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення загалом добре переносилася в проміжному аналізі, при цьому профіль безпеки відповідав попереднім дослідженням, у яких використовували пертузумаб і трастузумаб внутрішньовенно. Нових сигналів безпеки не спостерігалось, зокрема при переході з в/в введення на підшкірне. Усі ці результати безпеки підтримують результати, які були одержані при застосуванні комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення у дослідженні FeDeriCa.

Комбінація пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення затверджена FDA та EMA для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози, що поширився на інші частини тіла, а також для лікування дорослих пацієнтів з раннім HER2-позитивним РМЗ.

Фіксована комбінація пертузумабу та трастузумабу для підшкірного введення (Фесго) затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.09.2020 № 2184 для лікування раннього раку молочної залози. У комбінації з хіміотерапією Фесго рекомендований для неоад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцевопоширеним запальним або раннім раком молочної залози (> 2 см у діаметрі або з ураженням лімфатичних вузлів) як частина повного режиму лікування раннього раку молочної залози. Крім того, ця комбінація показана при ад'ювантній терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву. У комбінації з доцетакселом пертузумаб + трастузумаб п/ш рекомендовано для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню антиHER2-терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Слід відмітити, що дослідження ефективності та безпеки комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення продовжуються. Так, у США було розпочато дослідження з розширеним доступом (NCT043955008), щоб оцінити безпеку комбінації пертузумаб + трастузумаб для підшкірного введення пацієнту вдома медичною сестрою, з метою забезпечити безперервність надання допомоги під час пандемії COVID-19.

Підготувала Тетяна Чистик ■

UDC 611.018.13:616.8-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.3-4.2021.250857>C. Kurtman¹, I. Sokur², O. Martsenius², T. Nesterenko², M.K. Ozbilgin³¹Ankara University Medical Faculty Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey²Kherson Regional Oncological Center, Kherson, Ukraine³Celal Bayar University Medical Faculty Department of Histology and Embriology, Manisa, Turkey

The radiation-induced autophagy may save cancer or cause apoptosis

Abstract. *The autophagy is a catabolic mechanism that serves the damaged organelles and unnecessary long-lived proteins, or toxic molecules to lysosomes for consumption, degradation, recycling, regulating homeostasis, quality control, cellular adaptation, but also cause apoptosis. After radiation damage, ataxia-telangiectasia mutation protein is the most important signal response from the nucleus. There are effects of autophagy modifications on improving radiosensitivity or radiotherapy efficacy with several ways to activate autophagy. In mice animal model GRP78, CHOP, MAP LC3 β , and LAMP1 antibodies were analyzed with immunohistochemical technique to investigate endoplasmic reticulum stress in lung tissue after 5 Gy radiotherapy. Low levels of the prosurvival protein GRP78 and increased levels of the apoptotic protein CHOP indicated radiotherapy damage. Increased MAP LC3 β , LAMP1 immunoreactivity indicated reticulophagy and apoptosis. A549 lung cancer cell lines were treated with 2, 4, 6, and 8 Gy radiation, then were analyzed by immunohistochemical technique for ataxia-telangiectasia mutation protein and PARKIN expressions. The most intense ataxia-telangiectasia mutation protein expression is seen in the 6 and 8 Gy groups. The PARKIN immunoreactivity decreased with increasing radiation dose, and it is considered that mitophagy mechanisms are activated in radiotherapy applications. It should be taken into consideration that autophagy mechanisms may be activated in radiotherapy applications. Cancer cells can be destroyed by triggering apoptosis with increased autophagy stimulation, but this may cause an increase of radiotherapy side effects. Understanding autophagy, and developing targeted molecules with researches will lead success in cancer radiotherapy.*

Keywords: *radiotherapy; autophagy; cancer*

Introduction

The radiotherapy (RT) is widely used to eliminate cancer cells with fractionated external beam radiotherapy and with single-dose stereotactic body radiation therapy (SBRT). In addition to its direct effects on the cells, RT also damages the cells through the free radicals that appear at the end of the radiolysis of water, indirectly, by disrupting the atomic structures of nucleic acids, proteins, and lipids. RT also acts on cellular organelles through oxidative stress, it is known to disrupt mitochondrial functions and causes endoplasmic reticulum (ER) stress [1]. One human has 100 trillion cells. The one ml (1 cc; 1 gram) cancer tissue almost has 10^9 (1 000 000 000 = 1 billion) cancer cells. The solid tumor has 40–50 % hypoxic mass. In radiotherapy practice 1 cGy (1 RAD) equal to 100 erg energy transfer to 1 gram tissue. After RT the cellular death occurs by activating apoptosis, necrosis, mitotic catastrophe, aging, and autophagy (ATG)

mechanisms [2]. The autophagy word takes meaning with auto (self) and phagos (to eat).

The autophagy is an important way to clean and repair the cell. Yoshinori Ohsumi was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2016 because of his works and discoveries on mechanisms for autophagy [3]. Autophagy is the process of removing undesired damaged cytoplasmic structures by lysosomal enzymes [4]. Autophagy is a vital process, aimed at eliminating damaged components and continuing cell survival, however, excessive stimulation causes cellular death. It is suggested that autophagy is observed in conditions such as chronic hypoxia and nutritional deficiency and plays an important role in providing metabolic hemostasis of tumor cells [5]. Low or medium-dose autophagy stimulation causes the cell to grow and regulate the cellular structure, while excessive stimulation causes cellular death due to excessive cytoplasmic loss [6]. P53 (molecular mass

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

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

For correspondence: Cengiz Kurtman, MD, Prof., Dr, Ankara University Medical Faculty Department of Radiation Oncology, Cebeci Hospital, Mamak, 06620, Ankara, Turkey; e-mail: kurtman@medicine.ankara.edu.tr; contact phone: 0090 535 8837343

is in the 53 kilodalton fraction of cell proteins located on the seventeenth (17p13.1) chromosome) and PARP-1 (Poly adenosine diphosphate-ribose polymerase-1) play an important role in the initiation of ATG. Both proteins are known to inhibit mTOR (mammalian target of rapamycin) activity and cause autophagy [7].

The ATG is a catabolic mechanism that serves the damaged organelles and unnecessary long-lived proteins or toxic molecules to lysosomes for consumption, degradation, recycling, regulating homeostasis, quality control, cellular adaptation, but also cause apoptosis. The ATG is known as type-II programmed cell death. ATG starts with the membrane distention from ER or Golgi complex followed by the formation of the autophagosome. There are several ATGs (fig. 1).

If people eat a lot during life, the ATG does not work, residues and trash-dirt accumulate in the cell and these may cause an increase in cancer, Alzheimer's, and other metabolic diseases such as Parkinson's disease. There is cross-talk between mitochondria and proteasome system in Parkinson's disease and the mitochondrial damage and quality control may provide with ATG and mitophagy [8]. It is better to eat less and to do detox and hunger-fasting, there is such tradition and culture in the religions.

The DNA damage observed in the acute period after RT applications activate ataxia-telangiectasia mutation (ATM) protein. The ataxia-telangiectasia mutated (ATM) protein kinase has a role in the cellular response to any hazards or radiation damage to deoxyribonucleic acid (DNA) [9]. The activation of ATM may cause the apoptosis of the damaged cell and excess ATM stimulation with Phosphatase and Tensin Homolog Induced Kinase 1 (PINK1) which destroys the cell with mitochondrial collapse [10]. The most important known mediator of DNA damage is ATM. ATM regulates autophagy by tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) activation or Hypoxia-Inducible Factor-1alpha (HIF-1α) phosphorylation, providing mitochondrial homeostasis and quality control [11]. It is known that ATM stimulates the mitochondrial biogenesis by the way of AMP (adenosine monophosphate)-activated protein kinase (AMPK), and the energy need arising due to DNA damage is achieved, thus increasing ATP and reactive oxygen species (ROS). The reduction of mitophagy in mice with ATM deficiency is considered as an indication that ATM and mitophagy are related. The mitophagy operates with ATM, PINK1, and PARKIN.

The ATM stimulates PARKIN (Parkinson juvenile disease protein 2) via PINK 1 (PTEN-Induced Kinase 1,

PTEN is Phosphatase and Tensin Homolog, and the PTEN is accepted as a tumor suppressor gene) and depolarizes the mitochondria. PARKIN is a ~52 kDa (426 amino acid) enzyme protein, encoded by Parkinson disease, parkin RBR [zinc binding domain called Really Interesting New Gene (RING)-in-between (B)-Really Interesting New Gene (RING)] E3 ubiquitin-protein ligase (PARK2) gene and located on the chromosome 6q. It has a role in the ubiquitin-proteasome system and works as a regulator of protein destroy [2]. RING-in-between-RING (RBR) E3s are a curious family of ubiquitin E3-ligases. PARK2 (also known as Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase) or the PRKN (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase) gene is one of the largest genes in our genome, provides instructions for making a protein called PARKIN. As a quality control system in cells, the ubiquitin signal carries unneeded proteins into proteasomes for protein degradation. The clearance of damaged mitochondria on mitophagy became with the PINK1 accumulation on defective mitochondria [8, 12, 13].

The PINK1 and PARKIN E3 ubiquitin ligase play an important role in quality control after mitochondrial damage with mitophagy. PARKIN plays a role in the cell machinery that degrades unneeded proteins with molecules called ubiquitin. PINK1 is placed outside the damaged mitochondria membrane for mitophagy and invites PARKIN E3 ubiquitin ligase to control the defective mitochondria by isolating and destruction of the damaged site. PARKIN is normally in the cytoplasm and induces the degradation of various membrane proteins which needed to destroy by autophagy and comes to mitochondria for cleaning mitochondrial damage with mitophagy [11].

Three is "P"s of mitophagy such as PARKIN, PINK1, and post-translational modifications. Parkin mutation increases of misfolded and aggregated proteins result in mitochondria dysfunction and neurodegenerative diseases [14]. When PARKIN is mutated the Parkinson's and many diseases such as cancer can develop, but after cancer, increased PARKIN contributes to the progression of cancer.

RT increases oxidative phosphorylation (OXPHOS) and ROS in mitochondria. ATM is the most important signal response from the nucleus to mitochondria after radiation damage. If ATM decreases, DNA damage from radiation increases, and mitochondrial response decreases. Mitochondrial damage begins with 1 Gy and after RT damage on DNA, the ATM in the nucleus, immediately increases OXPHOS and necessary energy production in mitochondria. When ROS increases, mitochondrial antioxidant glutathione is compensated for the damage, but when it eventually ends, radical and damage increase, and Parkin System tries to recover damage with mitophagy. When ATM decreases, mitophagy decreases mitochondrial damage, and stress increase. The progression of RT damage and increase of OXPHOS leads to aerobic glycolysis-Warburg effect, and lactic acid increases, which further increases mitochondria damage, initiation of cancer, genomic instability, vascular diseases, neurodegenerative diseases, aging. If any cancer, these result in cancer growth, invasion, and metastasis. ATM over Parkin provides energy, repairs, and protects the cell from apoptosis by mitophagy. If there is an ATM defi-

- | |
|---|
| <p>H₂O₂ OH⁻ H⁺ (radicalophagy)
 Protein aggregates (aggrephagy)
 Nucleus-DNS (nucleophagy)
 Mitochondria (mitophagy)
 Endoplasmic reticulum (reticulophagy)
 Ribosomes (ribophagy)
 Peroxisomes (perophagy)
 Lipid droplets (lipophagy)
 Spermatozoon-inherited organelles following
 Fertilization (allophagy)
 Secretory granules within pancreatic cells (zymophagy)
 Intracellular pathogens (xenophagy)</p> |
|---|

Figure 1. Types of autophagy

ciency, radiation sensitivity increases because the mitophagy does not work and the cell dies [15].

Radiation has effects on mitochondria, plasma membrane, cytoskeleton, endoplasmic reticulum, Golgi, lysosome, nucleus, and deoxyribonucleic acid (DNA). Mitochondrial ROS cause DNA damage and genomic instability. Radiation, especially, makes more instability on mitochondrial DNA than nuclear DNA. Chronic radiation increases mitochondrial mutation. Mitochondrial dysfunction impairs cellular metabolism, causing cancer, aging, and neural diseases. With OXPHOS, superoxide anions increase in mitochondria, and subsequently, ROS increases by turning into hydrogen peroxide with manganese superoxide dismutase. Glutathione converts hydrogen peroxide (H_2O_2) into the water and provides protection. If there is no glutathione, excess ROS causes nucleic acid, protein, and lipid disorders.

Autophagy may save cancer, protects damaged organelles and mitochondria so that the cell does not die [16]. P53 inhibits mitophagy and leads the cell to death. Like many cancers, P53 dysfunction and hypoxia are known in lung cancers. There is radiation resistance in hypoxia. P53 is suppressed in hypoxia. P53 inhibits autophagy at the extranuclear mechanism and level [17]. P53 inhibits mitophagy. If P53 is reactivated and stimulated, mitophagy cannot occur and the radiation effect increases.

Radiation stimulates mitophagy with PINK1 and PARKIN via ATM and HIF1 α activation by doing nuclear damage. In cases of hypoxia, radioresistance develops with mitophagy [18]. In hypoxia, P53 is inhibited and P53 function is lost, and in hypoxia, PARKIN provides cell energy, homeostasis and saves cancer. There is no hypoxia in normal tissue and there is no need for mitophagy, so P53 suppresses and balances the mitophagy

Trans Activator of Transcription HIV (Human Immunodeficiency Virus)-Transmembrane Activity of Transactivator (TAT) protein transduction domain and effect of Oxygen Dependent Degradation (ODD) domain under different oxygen tension microenvironments *in vitro* and *in vivo*. TAT-ODD (oxygen-dependent degradation)-caspase 3 under hypoxic conditions resulted in cell death by apoptosis. If the P53 effect is achieved by directing synthetic P53 peptides (HIF1 α with domain TAT-ODD-p53) into the hypoxic cancer cell, cancer cannot do mitophagy, and the radiation effect increases [19].

Five hours after hunger-starvation, the ATG gene opens to work and it reaches the peak level at the 10th hour. Fasting up to 72 hours cleans internally. If it takes longer, it will cause cellular damage and apoptosis. After any stress in healthy or cancer cells, this cell will decide to cellular senescence or apoptotic death or upregulation-nutrient recycling-repair-cell health revival.

Rapa-mycin takes word meaning with Rapa Nui island (Easter Island — Chile) that the investigators found a small molecule, from a soil in this island called bacterium *Streptomyces Hygroscopicus* which has antifungal activity. Rapamycin arrests cell or fungal activity at the G1 phase, and suppresses the immune system at G1 to S phase transition in T-lymphocytes, has immunosuppressant effect after organ transplantation, and also blocks the mTOR (mechanistic-

mammalian Target Of Rapamycin). The mTOR encoded by the mTOR gene also called FRAP1 (FK506-binding protein 12-Rapamycin-Associated Protein1) member of the phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase family, has functioned as a serine/threonine-protein kinase, regulates, protein synthesis, cell survival, cell growth, cell proliferation, cell motility, transcription, growth factor receptors and autophagy in normal and cancer cells, such as lung cancers [20–22]. If the mTOR is active the ATG does not work, but the Rapamycin blocks the mTOR and causes ATG activation. In cancer cases, mTOR has tumor proliferation, invasion, dissemination effect and blocks DNA damage repair to cause mutation for tumorigenesis (fig. 2).

During sport, exercise, or walking on the street the ATG gene activates for optimal adaptation for muscle flexibility, condition, energy utilization and has a role to regulate cancer cachexia and sarcopenia [23–25]. The garlic, allium extracts (onion, leeks, chives, shallot, etc), and resveratrol (red grape, etc) can induce the ATG gene in the treatment of cancer and have a role to control the resistance of cancer stem cells [26–28].

Radiation decreased the mTOR phosphorylation and inactivate mTOR and activate ATG. After RT the Ataxia Telangiectasia Mutated protein (ATM) which is the sensor of DNA damage, activates the ATG gene. DNA damage repair signaling is activated by DNA lesion and direct the DDR (DNA Damage Response) pathways with phosphorylation of targets ATM, ATR (ataxia-telangiectasia and RAD3 related, RAD means Transcription factor RADIALLIS) protein, p53 (gene which codes on the short (p) arm of chromosome 17 at position 13.1 (17p13.1) has 53 kilo-Dalton molecular mass), PARP1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1), FOXO3a (Forkhead Box O3 protein associated with Aging and Chromosome 6Q Deletion), mTOR and SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1).

There are effects of autophagy modifications on improving radiosensitivity or radiotherapy efficacy with several ways to activate ATG after RT in the cell-related with organelles damage and molecules production such as [29]:

- PI3K-Akt-mTOR: Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt)-mTOR pathway;

- mitogen-activated protein kinases (MAPK): Regulate cell proliferation and survival by autophagy, which includes c-Jun N-terminal kinase (JNK) and extracellular signal-regulated kinase (ERK);

- endoplasmic Reticulum (ER) Stress: PERK: Protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, UPR: Unfolded protein response regulate autophagy to relieve stress and re-establish cell homeostasis, ER chaperone;

- AMP-activated protein kinase (AMPK): Activated when intracellular ATP levels lower. Has roles in regulating growth and reprogramming metabolism, including autophagy and cell polarity, also ceramide and calcium, etc.

In experimental studies, the common ATG activation is through the PI3K-Akt-mTOR pathway and mTOR inhibitors have treatment effects on glioblastoma multiforme (GBM), oral, lung, breast, esophageal, and prostate cancers. The second ATG activation is through the MAPK pathway by inducing ER stress has treatment effect on pancreatic, colorectal, and prostate cancers. The third is ATG

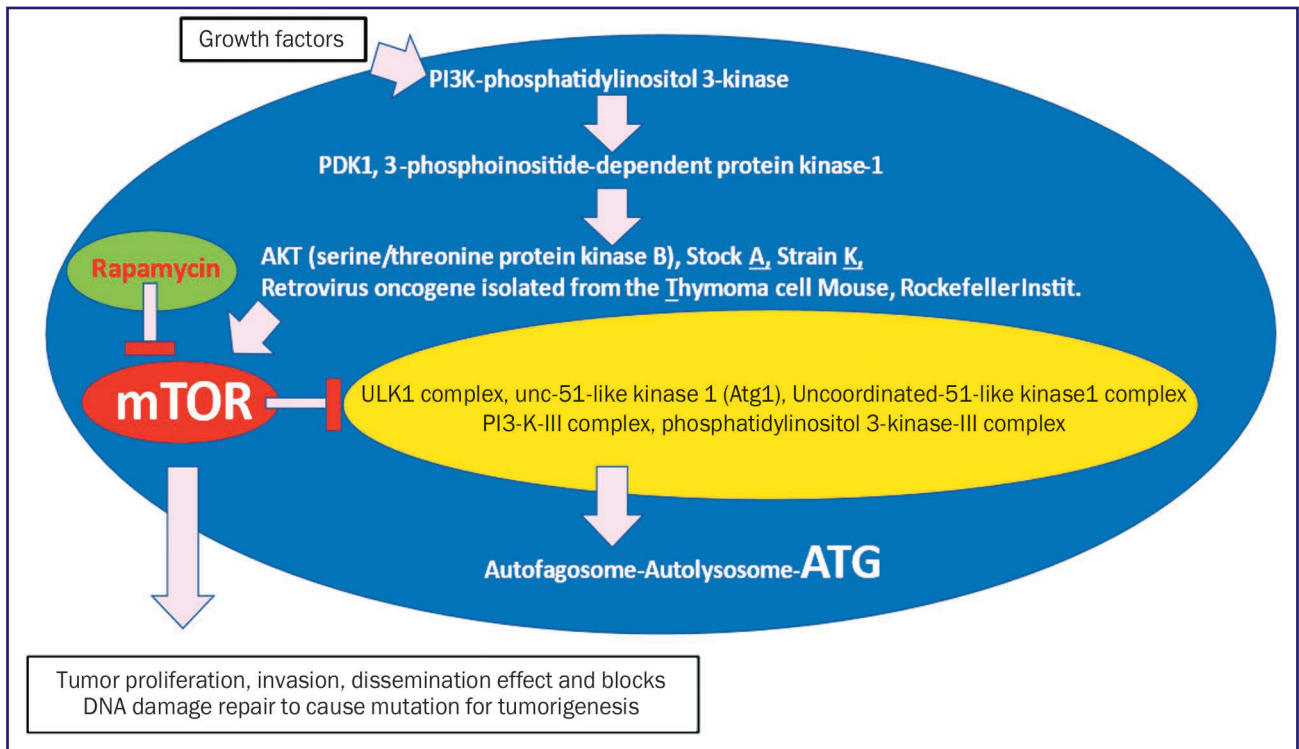


Figure 2. Rapamycin, mTOR, Tumor and ATG

inhibition through the UPR pathway, with the addition of chloroquine for GBM and colorectal cancer [30].

The ATG activation in cancer RT is controversial. ATG; has a protection or destruction effect on cancer and we can say there is “Autophagic Switch” [31]. Because upregulation of ATG has the cancer-protective effect, inhibition of ATG has cancer destructive effect, and activation of ATG has cancer destructive effect. There are many molecules to activate (rapamycin, metformin, Bacillus Calmette Guerin-BCG etc) or inhibit (chloroquine, etc) ATG. Also, there is a relation between RT, ATG, and immunotherapy. After RT, ATG contributes to the release of cell death associated danger signals such as calreticulin exposure and HMGB1 (high mobility group box protein1) and ATP (adenosine triphosphate) release from dying cells which in turn is required for attracting immune cells including dendritic protein into the tumor that trigger antitumor host immune responses. ATG enhances the effect of immunotherapy, release antigens to dendritic cells (DC) and cytotoxic T lymphocytes, initiate an immune response (fig. 3) [32, 33].

Method and Results

To understand the ATG effects of RT, there were some experimental studies with normal lung tissue of mice and lung cancer cell lines after RT [34, 35]. Lung tissues from 24 mice have taken with three groups × 6 = 18 mice after TBI (5 Gy) in 24 h (Group 1), 72 h

(Group 2), 7 days (Group 3). The control group (6 mice) had no RT. Stained with H&E and GRP78, CHOP, MAP LC3β, and LAMP1 antibodies using immunohistochemical (IHC) technique to investigate endoplasmic reticulum (ER) stress of RT [34]. Low levels of the prosurvival protein GRP78 (ER) and increased levels of the apoptotic protein CHOP (UPR) indicated RT damage. Increased MAP LC3β (ER), LAMP1 (L) immunoreactivity indicated ATG-reticulophagy and apoptosis (fig. 4).

Also, cell proliferation capacity and clonogenicity of human NSCLC cell line A549 were determined by clonogenic assay. A549 cells and cells treated with 2, 4, 6, and 8 Gy radiation were then analyzed on days 1 and 3 after a single dose of radiotherapy. The samples of lung cancer cells were examined by H&E staining and then for ATM and PARKIN expressions were examined by IHC technique [35]. In the

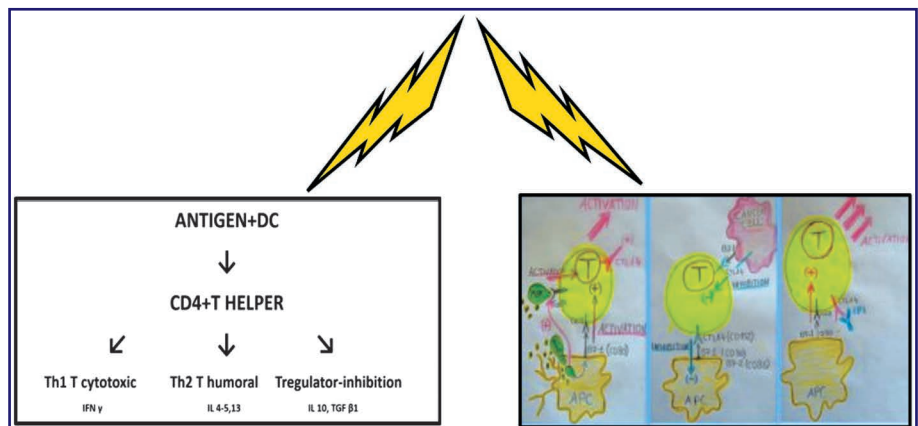


Figure 3. RT and ATG release antigens to dendritic cells (DC) and to cytotoxic T lymphocytes to initiate an immune response [32, 33]

control groups, weak immunoreactivity of ATM and PARKIN was observed on both days 1 and 3, with the most intense ATM expression in the 6 and 8 Gy groups after day 1. The most intense PARKIN expression was seen after both day 1 and day 3 in the 2 Gy groups. PARKIN immunoreactivity decreased with increasing radiation dose. It should be considered that mitophagy (ATG) mechanisms are activated in radiotherapy (RT) applications. Understanding mitophagy in RT applications and developing targeted research may increase success in cancer treatment. It should be taken into consideration that activation of autophagic mechanisms in RT and A549 lung cancer cell line cells may provide homeostasis in cancer cells. To use with RT, molecules targeting mitophagy should be developed.

Discussion

As mentioned by Yoshinori Ohsumi the autophagy is an important way to clean and repair the cell and mitochondrial damage and quality control is provided with mitophagy. RT applications are known to cause stress in the cell due to insufficient energy supply [36]. Radiotherapy activates the vital or death mechanisms of cells as an adaptive response to cell stress. Conditions such as the metabolic environment of the cells being acidic, hypoxic, or lack of energy cause cell stress. It has been shown that acidic structures are formed in tissues where radiation is applied and this is known as a defensive mechanism [37]. It is suggested that increased lysosomal markers after radiation may be associated with autophagy [38]. Inhibition of lysosomes causes an increase in autophagosomes within the cell, creating a toxic effect [39]. Radiotherapy is widely used to eliminate cancer cells and causes oxidative stress with cell damage. However, rapid activation of ATG mechanisms can eliminate damaged cells and provide homeostasis in normal cells and also in the cancer cells [17, 18, 40, 41].

ATM is a DNA stress marker. ATM protein is the determinant of radiotherapy effect, chemotherapy effect, and

lung cancer prognosis [42]. With DNA stress, ATM increases and shows that compensatory mechanisms are activated and vital functions are regulated [9]. In different dose radiation treatment groups; ATM expression in A549 cell line after 6 and 8 Gy radiation for 24 hours was not significant compared to the control group, however, the ATM immunoreactivity increased in 3 days depending on the radiation dose and was the most intense at 8 Gy [35].

The genetic inactivation of ATM is an important marker for local control success of radiotherapy in non-small cell lung cancers [43]. The increase in ATM expression indicates that DNA stress occurred with radiotherapy. There are roles of ATM in selective autophagy, including mitophagy and the tumor radiosensitivity with the functions of ATM on autophagy in cancer induced by radiation involving the MAPK14 pathway, mTOR pathway, and Beclin1/PI3KIII [44].

It has been reported that ATM immunoreactivity increases DNA stress and causes an increase in mitophagy genes such as PARKIN [10, 11]. The ATM expression was very low in lung cancer tissue belonging to the control group in which there was no DNA stress. On the other hand, in groups treated with RT, increased ATM immunoreactivity showed parallels with the application of radiation dose increase. It was thought that single-dose radiotherapy caused an increase in ATM due to DNA stress in lung cancer tissue. There is a relationship between DNA damage repair and ATM increase after lung radiotherapy. Radiation and ATM inhibition creates a radiosensitizing effect with G2 arrest and apoptosis and has therapeutic benefit in cancer tissue [45]. Still, there is no complete consensus about radiotherapy applications to eliminate the cells with the autophagy mechanism.

In addition to studies suggesting that radiotherapy is an adaptive response, especially providing cancer cells to live and grow [16, 46], studies are suggesting that excessive stimulation of autophagy causes cell death [47–50]. The ATM's expression with PARKIN parallel to 2–4 Gy is a sign that they function together in mitophagy.

Low-dose RT causes an increase in mitophagy, which leads to the elimination of mitochondria-associated with expression of PARKIN. However, the decrease of PARKIN on the 1st and 3rd days with 6–8 Gy suggested that mitophagy function was completed and mitochondria collapsed.

It has been known that RT has an inflammation effect on the lung tissue [51, 52]. PARKIN expression with high-dose RT, such as stereotactic body radiotherapy (SBRT) and high dose rate endobronchial brachytherapy (EBB) [53], are considered as an indicator of mitophagy mechanisms of cells and excessive elimination of cells and/or apoptotic collapse. Radiotherapy to A549 lung cancer cell line cells causes mitochondrial damage and oxidative

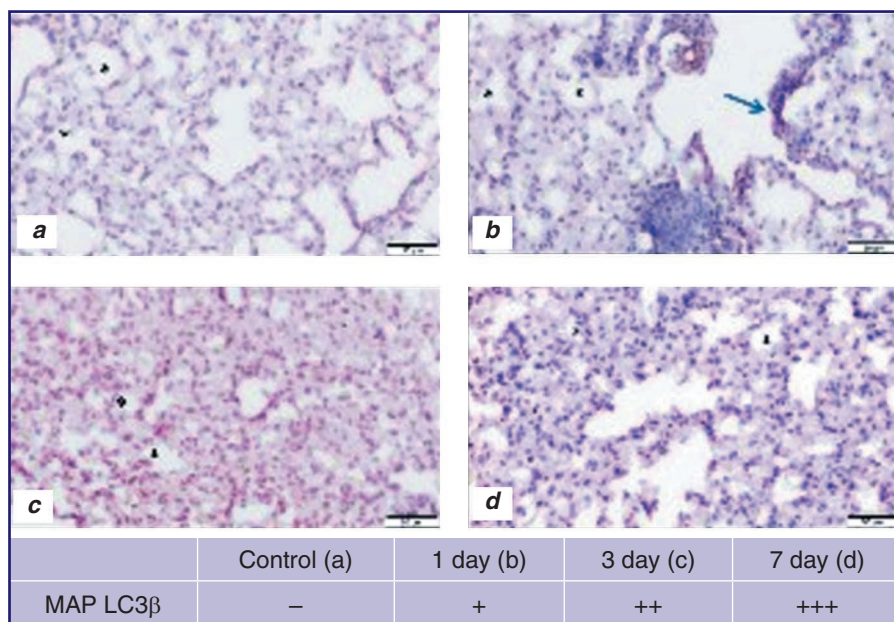


Figure 4. Increased MAP LC3β immunoreactivity indicated
Note: ATG — reticulophagy and apoptosis [34].

stress. The cell aims to continue its normal functions by eliminating damaged mitochondria with mitophagy. In this study, it was shown that “ATM-mediated mitophagy” is responsible for these effects of radiation. The cell tried to continue its normal functions with mitophagy, which aims to eliminate damaged mitochondria. It is undesirable to eliminate radiotherapy damage in cancer cells with mitophagy. Definitive radiotherapy destroys the cell with excessive ATM increase and mitochondrial collapse. Therefore, it should be taken into consideration that mitophagy mechanisms may be activated in fractional and low-dose radiotherapy applications. Understanding ATG and mitophagy in RT applications and developing targeted research may increase success in cancer treatment.

Conclusions and remarks

— In healthy people; the basal ATG is beneficial, sometimes eating less and doing detox better, and exercising (walk or sports) will lead the people healthy and long life.

— Cancer patients should not starve, should have a good and balanced diet, should not have cachexia, and their muscle mass should be protected.

— To understand ATG effects, the cancer pathologic type, tumor microenvironment (TME), hypoxia, RT fractions are important in cancer RT and for normal tissue side effects of RT. There are several experimental studies with rapamycin, chloroquine, metformin, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), etc.

— The ATG can repair RT damage in the first 1–2 weeks of low-dose or fractionated RT. In this period if we block the ATG, the RT damages will be accumulated in cancer cells and normal tissues.

— Considering target theories, 5R/6R, alpha/beta, and RT doses after 30–50 Gy (where RT effects accumulate and peak), researches must be done and specializations on ATG effects and SWITCH time in normal and cancer cells should be developed.

— Excessive ATG and apoptosis can be expected with SBRT, SRS.

— It should be taken into consideration that ATG mechanisms may be activated in fractional and hypofractionated radiotherapy applications. Understanding ATG and mitophagy in RT applications and developing targeted molecular researches may increase success in cancer treatment.

— Cancer can be destroyed by triggering apoptosis with the ATG over stimulation, but this may cause an increase of RT side effects.

References

1. Chaurasia A., Bhatt A.N., Das A., Dwarakanath B.S., Sharma K. Radiation-induced autophagy: mechanisms and Consequences. *Free Radical Research*. 2016. 50. 273-90.
2. Golden E.B., Pellicciotti I., Demaria S., Barcellos-Hoff M.H., Formenti S.C. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front. Oncol.* 2012. 2. 1-13.
3. Ohsumi Y. *Scientific Background, Discoveries of Mechanisms for Autophagy. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. Nobelförsamlingen*. 2016. 1-7.
4. Anding A.L., Baehrecke E.H. *Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles*. *Dev. Cell*. 2017. 41. 10-22.

5. Orvedahl A., Levine B. *Eating the Enemy Within: Autophagy in Infectious Diseases*. *Cell. Death Differ.* 2009. 16. 57-69.
6. Chen N., Karantza-Wadsworth V. *Role and Regulation of Autophagy in Cancer*. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. 1793. 1516-23.
7. Rodriguez-Rocha H., Garcia-Garcia A., Panayiotidis M.I., Franco R. *DNA Damage and Autophagy*. *Mutat. Res.* 2011. 711(1-2). 158-66.
8. Branco D.G., Arduino D.M., Esteves A.R., Silva D.F.F., Cardoso S.M., Oliveira C.R. *Cross-talk Between Mitochondria and Proteasome in Parkinson's Disease Pathogenesis*. *Front. Aging Neurosci.* 2010. 2. 1-10.
9. Shiloh Y., Ziv Y. *The ATM protein: The importance of being active*. *J. Cell. Biol.* 2012. 198. 273-75.
10. Vit J.P., Moustacchi E., Rosselli F. *ATM protein is required for radiation-induced apoptosis and acts before mitochondrial collapse*. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000. 76. 841-51.
11. Qi Y., Qiu Q., Gu X., Tian Y., Zhang Y. *ATM Mediates Spermidine-Induced Mitophagy via PINK1 and Parkin Regulation in Human Fibroblasts*. *Sci. Rep.* 2016. 6. 1-16.
12. Durcan T.M., Edward A., Fon E.A. *The Three 'P's of Mitophagy: PARKIN, PINK1, and Post-Translational Modifications*. *Genes. Dev.* 2015. 29. 989-99.
13. Miklya I., Göttl P., Hafenscher F. *The Role of Parkin in Parkinson's Disease*. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2014. 16. 67-76.
14. Durcan T.M., Fon E.A. *The Three 'P's of Mitophagy: PARKIN, PINK1, and Post-Translational Modifications*. *Genes. Dev.* 2015. 29. 989-99.
15. Shimura T., Sasatani M., Kawai H., Kamiya K., Kobayashi J., Komatsu K., Kunugita N. *ATM-mediated mitochondrial damage response triggered by nuclear DNA damage in normal human lung fibroblasts*. *Cell. Cycle*. 2017. 16. 2345-54.
16. Chaachouay H., Ohneseit P., Toulany M., Kehlbach R., Multhoff G., Rodemann H.P. *Autophagy Contributes to Resistance of Tumor Cells to Ionizing Radiation*. *Radiother. Oncol.* 2011. 99. 287-92.
17. Vara-Perez M., Felipe-Abrio B., Agostinis P. *Mitophagy in Cancer: A Tale of Adaptation*. *Cells*. 2019. 8. 1-38.
18. Yan C., Li T.S. *Dual Role of Mitophagy in Cancer Drug Resistance*. *Anticancer. Res.* 2018. 38(2). 617-621.
19. Zheng R., Yao Q., Xie G., Du S., Ren C., Wang Y., Yuan Y. *TAT-ODD-p53 Enhances the Radiosensitivity of Hypoxic Breast Cancer Cells by Inhibiting Parkin-mediated Mitophagy*. *Oncotarget*. 2015. 6. 17417-29.
20. Laplante M., Sabatini D.M. *Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance*. *J. Cell. Sci.* 2013. 126. 1713-19.
21. Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. Jr. et al. *Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: Correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis*. *J. Clin. Oncol.* 2003. 21. 3798-807.
22. John T., Liu G., Tsao M.S. *Overview of molecular testing in non-small-cell lung cancer: Mutational analysis, gene copy number, protein expression and other biomarkers of EGFR for the prediction of response to tyrosine kinase inhibitors*. *Oncogene*. 2009. 28. S14-S23.
23. Mooren F.C., Krüger K. *Exercise, Autophagy, and Apoptosis. Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015. 135. 407-22.
24. Liang J., Zeng Z., Zhang Y., Chen N. *Regulatory role of exercise-induced autophagy for sarcopenia*. *Exp. Gerontol.* 2020. 130. 110789.

25. Gunadi J.W., Welliangan A.S., Soetadji R.S., Jasaputra D.K., Lesmana R. The Role of Autophagy Modulated by Exercise in Cancer Cachexia. *Life*. 2021. 11. 1-17.
26. Chu Y.L., Raghu R., Lu K.H. et al. Autophagy therapeutic potential of garlic in human cancer therapy. *J. Tradit. Complement. Med.* 2013. 3. 159-62.
27. Forma A., Chilimoniuk Z., Januszewski J., Sitarz R. The Potential Application of Allium Extracts in the Treatment of Gastrointestinal Cancers. *Gastroenterol. Insights*. 2021. 12. 136-46.
28. Tian Y., Song W., Li D., Cai L., Zhao Y. Resveratrol As A Natural Regulator of Autophagy For Prevention And Treatment Of Cancer. *Onco Targets Ther.* 2019. 12. 8601-9.
29. Hu L., Wang H., Huang L., Zhao Y., Wang J. Crosstalk between autophagy and intracellular radiation response. 2016. 49. 2217-26.
30. Tam S.Y., Wu V.W.C., Law H.K.W. Influence of autophagy on the efficacy of radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2017. 12. 1-10.
31. Li L., Liu W.L., Su L., Lu Z.C., He X.S. The Role of Autophagy in Cancer Radiotherapy. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2020. 13. 31-40.
32. Kurtman C., Sokur I., Ozbilgin M.K. The radiotherapy might be a vaccine for immune response. *Middle East Journal of Science*. 2019. 1. 94-105.
33. Kurtman C., Sokur I., Zaplatina S., Martsenius O., Nesterenko T., Demchenko V., Ozbilgin M.K. Radiotherapy and Immune Response is the Radiotherapy Vaccine? Good News? *Manisa Celal Bayar University J. of Inst. Health Science*. 2019. 6. 199-204.
34. Uluer E.T., Kahraman G., Kılıçarslan P., Gümiştepe E., Kurtman C. Radyoterapi Uygulamasında Akciğer Dokusunda Otofajiyi Artırıyor mu? *Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Kitabı*. 2019. SS-048. P59.
35. Kurtman C., Oziatlıcı M., Ucoz M., Celik O.K., Sokur I., Ozbilgin M.K. Mitophagy in the A549 lung cancer cell line, the radiation induced damage, and the effect of ATM and PARKIN on the mitochondria. *Accepted in International Journal of Radiation Research – IJRR*. 2021. 316303.
36. Boyce M., Yuan J. Cellular response to endoplasmic reticulum stress: a matter of life or death. *Cell. Death Differ.* 2006. 13. 363-73.
37. Paglin S., Hollister T., Delohery T., Hackett N., McMahill M., Sphicas E. et al., A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Canc. Res.* 2001. 61. 439-44.
38. Karagounis I.V., Kalamida D., Mitrakas A., Poulilioti S., Lioussia M.V., Giatromanolaki A. et al. Repression of the autophagic response sensitises lung cancer cells to radiation and chemotherapy. *Br. J. Canc.* 2016. 115. 312-21.
39. Solitro A.R., MacKeigan J.P. Leaving the lysosome behind: novel developments in autophagy inhibition. *Future Med. Chem.* 2016. 8. 73-86.
40. Mathew R., Karantza-Wadsworth V., White E. Role of autophagy in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2007. 7. 961-7.
41. Kon M., Kiffin R., Koga H., Chapochnick J., Macian F., Varticovski L., Cuervo A.M. Chaperone-Mediated Autophagy Is Required for Tumor Growth. *Sci Transl. Med.* 2011. 3. 1-30.
42. Xu Y., Gao P., Lv X., Zhang L., Zhang J. The role of the ataxia telangiectasia mutated gene in lung cancer: recent advances in research. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2017. 11. 375-80.
43. Pitter K.L., Casey D.L., Setton J., Lu C., Rimmer A., Reis-Filho J., Powell S.N., Lee N., Chan T.A., Riaz N. Pathogenic Mutations in ATM As Determinants of Local Control in Non-Small Cell Lung Cancers Treated with Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018. 102. S226. 1142.
44. Liang N., He Q., Liu X., Sun H. Multifaceted roles of ATM in autophagy: From nonselective autophagy to selective autophagy. *Cell. Biochem. Funct.* 2019. 37. 177-84.
45. Ďurišová K., Čecháková L., Jošt P., Šinkorová Z., Kmochová A., Pejchal J., Ondrej M., Vávrová J., Tichý A. DNA repair inhibitors as radiosensitizers in human lung cells. *J. Appl. Biomed.* 2018. 16. 66-74.
46. Kim S.H., Park E.J., Lee C.R., Chun J.N., Cho N.H., Kim I.G., Lee S., Kim T.W., Park H.H., So I., Jeon J.H. Geraniol Induces Cooperative Interaction of Apoptosis and Autophagy to Elicit Cell Death in PC-3 Prostate Cancer Cells. *Int. J. Oncol.* 2012. 40. 1683-90.
47. Fujiwara K., Iwado E., Mills G.B., Sawaya R., Kondo S., Kondo Y. Akt inhibitor shows anticancer and radiosensitizing effects in malignant glioma cells by inducing autophagy. *Int. J. Oncol.* 2007. 31. 753-60.
48. Gewirtz D.A. Autophagy as a Mechanism of Radiation Sensitization in Breast Tumor Cells. *Autophagy*. 2007. 3. 249-50.
49. David A., Gewirtz D.A. Autophagy, Senescence and Tumor Dormancy in Cancer Therapy. *Autophagy*. 2009. 5. 1232-4.
50. Kuwahara Y., Oikawa T., Ochiai Y., Roudkenar M.H., Fukumoto M., Shimura T., Ohtake Y., Ohkubo Y., Mori S., Uchiyama Y., Fukumoto M. Enhancement of Autophagy Is a Potential Modality for Tumors Refractory to Radiotherapy. *Cell. Death Dis.* 2011. 2. 3-11.
51. Ozbilgin M.K., Karaman G.Z., Gencur S., Gumustepe E., Kurtman C. Effects of adrenomedulline and ramp2 on the lung of mice exposed to total body radiation. *Int. J. Radiat. Res.* 2020. 18. 571-78.
52. Sarper B., Ozbilgin M.K., Gumustepe E., Gencur S., Karaman G.Z., Kilicaslan P., Kurtman C. PTX3 levels in murine pulmonary parenchymal tissues are correlated with radiation-induced injuries. *Int. J. Radiat. Res.* 2020. 18. 109-15.
53. Celebioglu B., Gurkan O.U., Erdogan S., Savas I., Köse K., Kurtman C., Gonullu U. High Dose Rate Endobronchial Brachytherapy Effectively Palliates Symptoms Due to Inoperable Lung Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2002. 32. 443-8.

Received 04.10.2021

Revised 19.10.2021

Accepted 27.10.2021 ■

Information about authors

Cengiz Kurtman, MD, Prof., Dr, Ankara University Medical Faculty Department of Radiation Oncology, Cebeci Hospital, Mamak, 06620, Ankara, Turkey; e-mail: kurtman@medicine.ankara.edu.tr; contact phone: 0090 535 8837343; <https://orcid.org/0000-0001-9865-2370>

Iryna Sokur, MD, Chief Doctor of Kherson Regional Oncological Center, Kherson, Ukraine; e-mail: irina.v.sokur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5299-898X>

Olena Martsenius, MD, Radiology and Radiation Oncology Department of Kherson Regional Oncological Center, Kherson, Ukraine; e-mail: martsenius@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2728-271X>

Tetiana Nesterenko, MD, Gynecology and Radiation Oncology Department of Kherson Regional Oncological Center, Kherson, Ukraine; e-mail: tatyana.nesterenko.77@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-0649-4123>

Mahmut Kemal Ozbilgin, MD, Prof., Dr, Celal Bayar University Medical Faculty Department of Histology and Embryology, Manisa, Turkey; e-mail: kemalozbilgin@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-6627-5443>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Kurtman C.¹, Sokur I.², Martsenius O.², Nesterenko T.², Ozbilgin M.K.³

¹Ankara University Medical Faculty Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

²Kherson Regional Oncological Center, Kherson, Ukraine

³Celal Bayar University Medical Faculty Department of Histology and Embriology, Manisa, Turkey

Радіаційно-індукована автофагія може оберігати пухлинні клітини від ушкоджень або спричиняти їх апоптоз

Резюме. Автофагія — це катаболічний механізм, що направляє пошкоджені органели та непотрібні довгоживучі білки або токсичні молекули до лізосом для споживання, деградації, переробки, регулювання гомеостазу, контролю якості, клітинної адаптації, а також викликає апоптоз. Після радіаційного ураження активація мутантного при атаксії-телеангіктазії білка є найважливішою сигнальною реакцією ядра. Модифікації автофагії можуть впливати на покращення радіочутливості або ефективності променевої терапії за допомогою кількох способів активації автофагії. У тваринній моделі (миші) антитіла до GRP78, CHOP, MAP LC3 β і LAMP1 аналізували, використовуючи імуногістохімічний метод, для дослідження стресу ендоплазматичного ретикулуму в легеневій тканині після променевої терапії 5 Гр. Низькі рівні антиапоптотичного фактора GRP78 і підвищені рівні апоптотичного білка CHOP вказували на ураження, викликане променевою терапією. Підвищена імунореактивність MAP

LC3 β , LAMP1 вказує на ретикулофагію та апоптоз. Клітинні лінії раку легенів A549, що опромінювали в дозі 2, 4, 6 і 8 Гр, потім аналізували за допомогою імуногістохімічного методу на наявність експресії мутантного при атаксії-телеангіктазії білка та PARKIN. Найбільш інтенсивна експресія мутантного при атаксії-телеангіктазії білка спостерігається в групах 6 і 8 Гр. Імунореактивність PARKIN зменшувалася зі збільшенням дози опромінення, і вважається, що механізми мітофагії активуються під час променевої терапії. Слід враховувати, що механізми автофагії можуть бути активовані при застосуванні променевої терапії. Ракові клітини можуть бути знищені шляхом запуску апоптозу з посиленням стимуляції автофагії, але це може призвести до збільшення побічних ефектів променевої терапії. Розуміння автофагії та розробка цільових молекул за допомогою досліджень приведе до успіхів у радіо-терапії раку.

Ключові слова: променева терапія; автофагія; рак

УДК 616.345-007.272-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.3-4.2021.250858>Павлушенко М.В.¹, Любота Р.В.¹, Верещачко Р.І.¹, Зотов О.С.¹, Анікусько М.Ф.²,
Любота І.І.^{1,2}, Вакуленко Г.О.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

Вплив об'єму лікувального закладу та навантаження хірурга на результати лікування хворих на рак грудної залози, рак легені, колоректальний рак та рак шийки матки

Резюме. Хірургічне втручання є ключовим етапом лікування онкологічних хворих, радикальність якого впливає на прогноз солідних злоякісних пухлин та визначає віддалені показники виживаності пацієнтів. Взаємозв'язок між кількістю виконаних онкохірургічних втручань в лікарні (об'єм лікарні), а також кількістю проведених операцій окремим хірургом (об'єм хірурга) та результатами лікування хворих на злоякісні пухлини є предметом обговорення сучасних досліджень. Згідно з цими публікаціями, хворі, яким проводили хірургічне лікування в лікарнях з великим оперативним навантаженням, мали кращі результати порівняно з хворими, які лікувалися в лікарнях з невеликим об'ємом. Поясненнями цього факту можуть слугувати: вищі показники технічних навичок хірургів, краща організаційна інфраструктура, мультидисциплінарний підхід до визначення тактики лікування, необхідні ресурси і обладнання для послідовності та наступності методів протипухлинної терапії. Пацієнти, які отримують лікування в спеціалізованих закладах, з більшою ймовірністю пройдуть коректне обстеження, отримають необхідний об'єм хірургічного лікування та своєчасну ад'ювантну терапію згідно з існуючими клінічними рекомендаціями, що і зумовить вищі показники загальної та безрецидивної виживаності хворих. Результати огляду є підґрунтям для перегляду концепції професійної підготовки хірурга, вимог до професійного ліцензування, безперервного післядипломного навчання та створення великооб'ємних кваліфікаційних освітніх центрів.

Ключові слова: об'єм лікарні; оперативний об'єм хірурга; рак грудної залози; рак легені; колоректальний рак; рак шийки матки; 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 у всьому світі виявлено близько 19,3 мільйона нових випадків та майже 10 мільйонів (9,9 млн) смертей від злоякісних пухлин [1]. Останніми десятиріччями, незважаючи на певні успіхи у лікуванні певних нозологічних форм (рак молочної залози, окремі види нейроblastозів, нейроендокринні пухлини тощо), результати лікування деяких злоякісних новоутворень залишаються невтішними (наприклад, рак шлунка, рак

яєчників, меланома). Значний внесок у покращення лікування роблять новітні методи медикаментозної (таргетної, імунотерапії) та променевої терапії (радіохірургія, променева терапія з модуляцією інтенсивності пучка тощо). Проте основним методом лікування солідних пухлин, який впливає на перебіг та прогноз, залишається хірургічне лікування.

Сучасна онкохірургія має у своєму арсеналі як вдосконалені технології, що з'явилися декілька десятиріч тому (лапароскопічна резекційна хірургія, методика визначення сигнального лімфатичного вузла, інтраопераційне зварювання тканин тощо), так і новітні методи (роботизована хірургія). У деяких випадках це

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

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

Для кореспонденції: Зотов Олександр Сергійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: zotov.phd@gmail.com

For correspondence: O. Zotov, PhD, Associate Professor at the Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: zotov.phd@gmail.com

зумовило розвиток принципово нових концепцій лікування онкологічних хворих: наприклад, раціональний підхід до патофізіологічних змін періопераційного періоду, що ґрунтується на сучасних досягненнях анестезіології, мінімальній інтраопераційній травматизації тканини, ранній мобілізації пацієнта та пероральному харчуванні, призив до виникнення і широкого застосування методології швидкого одужання хворого (fast-track surgery).

Зрозуміло, що наявність нових концепцій, технік, методологій в онкохірургії вимагає високого професіоналізму хірургів, який здобувається у провідних лікувальних та освітніх центрах під керівництвом досвідчених фахівців (що особливо важливо для хірургії), а також постійним удосконаленням знань та практичних навичок на робочому місці. Одним з найбільш суттєвих факторів, який впливає на прогноз перебігу солідних злоякісних пухлин, є хірургічне лікування, оскільки радикальність хірургічного втручання визначає віддалені показники виживаності онкологічних хворих [2, 3].

У кінці 70-х років минулого століття з'явилися результати декількох досліджень про взаємозв'язок між кількістю виконаних онкохірургічних втручань у лікарні (об'єм лікарні, ОЛ), а також кількістю проведених операцій окремим хірургом (об'єм хірурга, ОХ) та результатами лікування хворих на злоякісні пухлини. Згідно з цими публікаціями, хворі, яким проводили хірургічне лікування в лікарнях з великим об'ємом втручань, мали кращі результати порівняно з хворими, які лікувалися в лікарнях з невеликим об'ємом [4]. Поясненнями цього факту можуть слугувати: вищі показники технічних навичок хірургів з великим оперативним навантаженням, краща організаційна інфраструктура та оснащення медичних установ великого об'єму [5]. Пацієнти, які отримують лікування в спеціалізованих закладах, з більшою ймовірністю пройдуть коректне обстеження, отримають необхідний об'єм хірургічного лікування та своєчасну ад'ювантну терапію згідно з існуючими клінічними рекомендаціями, що і зумовить вищі показники загальної та безрецидивної виживаності хворих [6].

Практичною реалізацією цих даних стала централізація лікування онкологічних хворих останніми десятиріччями в низці країн і створення спеціалізованих вузькопрофільних онкологічних лікарень. Останні забезпечують мультидисциплінарний підхід до визначення тактики лікування, необхідні ресурси і обладнання для послідовності та наступності методів протипухлинної терапії [7, 8]. Методологічна функція провідних медичних центрів полягає в розробці єдиної моделі виконання стандартних онкохірургічних втручань, яка забезпечує оптимальний радикалізм при мінімальній хірургічній травмі.

Метою даного літературного огляду є систематизація наявних досліджень із вивчення взаємозв'язку об'єму лікувального закладу/об'єму хірурга з результатами лікування та виживаністю хворих на рак грудної залози (РГЗ), рак легені (РЛ), колоректальний рак (КРР) та рак шийки матки (РШМ).

Вплив об'єму лікувального закладу та хірургічного навантаження хірурга на результати лікування та виживаність при раку грудної залози

Лікування раку грудної залози потребує комплексного підходу, при цьому радикальність хірургічного втручання має найбільший вплив на тривалість життя хворих. У літературі наявні дослідження різного дизайну, результати яких вказують на вплив типу та об'єму лікувального закладу на результати лікування хворих та прогноз перебігу РГЗ. У закладах з більшим хірургічним навантаженням (об'ємом) лікування хворих на РГЗ є значно перспективнішим, тому що ймовірність проведення лікування згідно з найновішими клінічними рекомендаціями значно вища [2, 6, 9, 10]. Сучасний спектр онкохірургічних втручань з приводу раку грудної залози зводиться до двох основних альтернатив — мастектомія та органозберігаюча операція, ефективність яких при ранніх стадіях РГЗ є однаковою. У свою чергу, будь-яке з вищевказаних хірургічних втручань передбачає виконання регіонарної лімфодисекції або ж біопсії сторожових (сигнальних) лімфатичних вузлів. Виконання органозберігаючих операцій вимагає обов'язкового визначення статусу країв резекції, а отже, і можливості проведення експрес-біопсії безпосередньо під час оперативного втручання та післяопераційної променевої терапії у спеціалізованих радіологічних відділеннях. Проведення органозберігаючих операцій потребує певних технічних навичок для досягнення задовільних косметичних результатів втручання без втрати необхідного для онкохірургічних втручань радикалізму, що, у свою чергу, корелює з більшою кількістю виконаних операцій. Крім того, мультидисциплінарний підхід, що передбачає участь у плануванні лікування як мінімум 3 спеціалістів (онкохірурга, радіолога та клінічного онколога), найімовірніше може бути реалізований у лікувальних закладах великого об'єму. Результати досліджень показують, що неоад'ювантна терапія частіше проводиться саме у таких установах, а залучення хімотерапевта і радіолога до визначення тактики лікування хворих дозволяє хірургу оцінити можливі переваги та недоліки передопераційної протипухлинної терапії [10, 11].

У популяційному проспективному дослідженні L. Pezzin та співавт. (2015) вивчали взаємозв'язок між об'ємом лікувального закладу і об'ємом хірурга та смертністю хворих на рак грудної залози від будь-яких причин. У дослідження було включено 2408 жінок старше від 65 років, хворих на РГЗ, із 4 штатів США (Флорида, Іллінойс, Нью-Йорк та Каліфорнія), які лікувались за програмою Medicare з квітня по вересень 2003 року. ОЛ був розрахований на основі середньорічного показника кількості хірургічних втручань за 24-місячний період до виконання операції хворій у 2003 році. Медичні заклади відносили до лікарень з малим об'ємом, якщо в них проводили менше ніж 40 хірургічних втручань з приводу РГЗ на рік, з середнім об'ємом — 40–80 втручань на рік та великим об'ємом — за наявності 81 і більше операцій на рік. У результаті аналізу було встанов-

лено, що смертність протягом 5 років після операції з приводу раку грудної залози була нижчою у пацієнтів, що проходили лікування у закладах з більшим хірургічним навантаженням. Прогнозована ймовірність смерті через 5 років після операції становила 1,1 % для хворих, які лікувалися в лікарнях з великим об'ємом, порівняно з 8,9 % для лікарень з малим об'ємом втручань. ОХ був визначений на основі сумарної кількості хірургічних втручань з приводу РГЗ, виконаних хірургом протягом 12 міс. За умови проведення менше 12 операцій на рік ОХ вважався малим, 12–28 — помірним та 28 і більше операцій на рік класифікувалися як великий ОХ. Взаємозв'язку між ОХ та смертністю хворих на РГЗ у даному дослідженні не було виявлено. Результати дослідження були скореговані за соціально-економічними та демографічними факторами. Також у процесі дослідження було з'ясовано, що одним з основних критеріїв, що впливають на вибір пацієнтами лікувального закладу, є географічна близькість [9].

Метою дослідження Т. Yen та співавт. (2017) було вивчення впливу відмінностей надання медичної допомоги хворим на РГЗ на загальну та безрецидивну виживаність хворих та визначення ступеня впливу ОЛ на відмінності лікування. У дослідження включено дані 573 571 жінки, хворої на РГЗ I–III стадії, які лікувалися у 1755 різних лікарнях США з 1 січня 2007 по 31 грудня 2011 року. Середній вік хворих становив 60 років. У 53 % хворих діагностовано РГЗ I стадії, 35 та 12 % мали II та III стадію відповідно. Лікувальні заклади за ОЛ були розподілені таким чином: малого об'єму — менше ніж 68–71,5 хірургічних втручань за 24 міс., середнього об'єму — 104–112 та великого об'єму — більше ніж 259–274 за 24 міс. Від загальної когорти пацієнтів 10, 51 та 38 % проходили лікування в малих, середніх та великих за об'ємом лікарнях відповідно. Встановлено, що пацієнти, які лікувались у закладах великого об'єму, мали більшу ймовірність проведення біопсії перед хірургічним втручанням (відношення шансів (OR) = 1,30, 95% CI = 1,14–1,49), ніж пацієнти, що отримували лікування в закладах малого об'єму, — 86 та 72 % відповідно, більшу ймовірність досягнення чистоти країв резекції (OR = 1,28, 95% CI = 1,13–1,44) та подальшого спеціалізованого своєчасного ад'ювантного місцево-регіонарного лікування (OR = 1,16, 95% CI = 1,09–1,24). Корегування даних було проведено за расовою/етнічною приналежністю, віком, супутньою патологією, доходом, наявністю страхування, географічним розташуванням, рівнем урбанізації. Встановлено, що найчастіше лікування у великих за об'ємом лікарнях проходили жінки, які жили переважно в мегаполісному регіоні, отримували лікування в академічному/дослідницькому або комплексному закладі, були молодшими, застрахованими та мали мінімальну кількість супутньої патології [6].

У ретроспективному популяційному дослідженні F. Vrijens та співавт. (2012) порівнювали показники якості надання онкологічної допомоги та виживаність хворих на РГЗ в 111 різних за об'ємом надання допомоги лікувальних закладах Бельгії. Відомості про 25 178 жінок (середній вік 60,8 року), які проходили

лікування з приводу РГЗ з 1 січня 2004 по 31 грудня 2006 року, були отримані з 3 баз даних Бельгії (Belgian Cancer Registry database, Belgian population database та Administrative database containing claims data). За ОЛ медичні заклади розподілили на 4 категорії: дуже малого об'єму — менше ніж 50 хворих на РГЗ на рік, малого об'єму — 50–99 пацієнтів, середнього об'єму — 100–149 та великого об'єму — більше ніж 150 пролікованих випадків на рік. За кількістю пролікованих хворі розподілилися таким чином: у медичних закладах дуже малого об'єму проліковано 20 % усіх хворих, малого об'єму — 22,1 %, середнього об'єму — 19,9 % та великого об'єму — 38 % хворих. Повнота надання даних стосовно стадії РГЗ відрізнялась залежно від ОЛ. У лікарнях з дуже низьким об'ємом в 15,1 та 16,4 % хворих були відсутні дані стосовно стадії та ступеня диференціювання пухлини після хірургічного втручання порівняно з 5,8 та 9,1 % випадків у великих за об'ємом лікарнях ($p < 0,001$). Загальна 5-річна виживаність всіх хворих становила 80,2 %, з варіаціями 74,9; 78,8; 79,8 та 83,9 % у пацієнтів, які проходили лікування в лікарнях дуже малого, малого, середнього та великого об'єму відповідно. Після проведення корегування складу випадків лікування РГЗ було встановлено, що пацієнти, які лікувалися в закладах дуже малого та малого об'єму, мали підвищений ризик смерті порівняно з хворими, які лікувалися у великих за об'ємом лікарнях (відношення ризиків (HR) = 1,26 (95% CI = 1,12–1,42) та 1,15 (95% CI = 1,01–1,30) для дуже малих та малих за об'ємом лікарень відповідно). Також було встановлено, що органозберігаючі операції у хворих з I–II стадією РГЗ проводились з меншою частотою у закладах дуже малого об'єму порівняно з великими закладами: 65,2 проти 71,1 % відповідно. Застосування неoad'ювантного лікування у жінок з cT2-T3 РГЗ у закладах великого об'єму становило 19,4 % порівняно з 7,3 % у лікувальних закладах дуже малого об'єму. Також було встановлено асоціацію між вищою частотою застосування променевої терапії та об'ємом лікувального закладу на користь великооб'ємних лікарень (ефект 3,2 %; 95% CI 1,5–4,9 %) та виявлено вищі показники обсягу подальшого маммографічного спостереження в аналогічних лікувальних закладах (ефект 1,5 %; 95% CI 0,6–2,5 %) [10].

У дослідженні C. Chang та співавт. (2012) перевіряли гіпотезу про те, що онкологічні хворі, які лікувалися у лікарнях і у хірургів малого об'єму, мають нижчу виживаність порівняно з пацієнтами, які лікувалися у великих за об'ємом закладах та у хірургів великого оперативного об'єму. У дослідженні аналізували дані хворих на РГЗ, колоректальний рак, рак легені, рак простати та голови і ший, яким проводили хірургічне лікування в 2002 році. Дані з 2002 по 2006 рік отримували з National Health Insurance (NHI) Research Database, яка охоплює заявки на отримання виплат на медичну допомогу 23 мільйонів мешканців Тайваню (97 % населення острова). Серед вибраних 11 677 пацієнтів, включених у дослідження, 3957 проходили лікування з приводу РГЗ. Особливістю цього дослідження є те, що в даній роботі оцінювався комбінований вплив об'єму

медичного закладу та навантаження хірурга на результати виживаності. Основні соціодемографічні дані пацієнтів, залежно від яких виконувалось корегування, включали вік, стать, географічне розташування, метод лікування, стадію захворювання, соціально-економічний стан. Пацієнти, що лікувались у закладах малого об'єму, частіше були старшими, проживали в приміських/сільських регіонах і мали порівняно нижчий соціально-економічний статус. У результаті цього дослідження було встановлено, що пацієнти, які лікувались у хірургів низького навантаження у закладах малого об'єму, мали найнижчі показники 5-річної виживаності — 81,1 проти 87,5 % у хворих, яким проводилось оперативне лікування хірургами з великим навантаженням у лікарнях з великим об'ємом (HR = 1,65 (95% CI = 1,32–2,06); $p < 0,001$) [2].

На особливу увагу заслугове дослідження М. Gilligan та співавт. (2007), які відобразили у своїй роботі взаємозв'язок між характеристиками хірурга та результатами лікування ранніх стадій РГЗ у популяційній, географічно різноманітній вибірці жінок похилого віку. Дані про хворих отримано з реєстру National Cancer Institute's population-based Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), що пов'язаний з базою заявок на виплати за програмою Medicare. Географічно в дослідження включено дані хворих на РГЗ з Коннектикуту, Детройту, штатів Мічиган, Айова, Нью-Мексико, Юта, Атланта та Джорджія. Для визначення характеристик хірургів використовували базу даних American Medical Association (AMA) Physicians' Professional Database (PPD), яка містить відомості про вік, стать, демографічні, освітні та практичні поточні дані лікарів. Таким чином, було проаналізовано показники лікувальної роботи 1045 хірургів, які виконували операції 9449 жінкам віком 65 років і старше з I та II стадією РГЗ у період з 1993 по 1996 рік. У даному дослідженні належним обсягом лікування ранніх стадій РГЗ, згідно з рекомендаціями National Institutes of Health (NIH) (Бетесда, Меріленд, США) 1990 року, було визнано органозберігаючу операцію (ОЗО) з аксиллярною лімфодисекцією (АЛД) та подальшою променевою терапією або мастектомію з АЛД. Вивчалася відповідність проведеного лікування стандартам NIH, а саме виконання АЛД пацієнтам при ОЗО та мастектомії і проведення ад'ювантної променевої терапії пацієнтам, які перенесли ОЗО. Виконання аксиллярної лімфодисекції оцінювалося окремо у зв'язку зі зростаючою тенденцією до її невиконання у пацієнтів похилого віку. Хірург визначався академічним у тому випадку, якщо він працював у медичній школі або більшість хірургічних втручань з приводу РГЗ було виконано ним у лікарні, яка є філіалом медичної школи. Середній вік хірургів, включених у дослідження, становив 50,4 року, більшість (64,3 %) були віком до 55 років, а 12,2 % хірургів були старше за 65 років. Більше 80 % хірургів були сертифіковані по загальній хірургії та вузькій хірургічній спеціальності, майже 30 % мали академічне звання, а 13 % лікарів були сертифіковані тільки по загальній хірургії. У результаті дослідження було встановлено, що пацієнтам, які лікувались у хірургів без вторинної спеціалізації (онкохірургічної),

рідше виконували хірургічне лікування відповідно до рекомендацій, особливо це стосувалось пацієнтів, які мали показання до ОЗО. Хірурги великого об'єму (> 25 операцій) частіше виконували вид хірургічного лікування згідно з рекомендаціями NIH, частіше виконували хворим АЛД під час ОЗО та мастектомії, та їх пацієнти з більшою ймовірністю отримували в подальшому променевою терапію після ОЗО. Відношення шансів 1,12 для взаємозв'язку між ОХ та відповідністю проведеного лікування стандартам відповідає 12% збільшенню ймовірності надання медичної допомоги в необхідному обсязі при кожному подвоєнні ОХ. Наприклад, якщо всі інші фактори будуть постійними, можна очікувати, що хірург, котрий виконує 8 операцій з приводу РГЗ, буде мати на 12 % вищі шанси провести лікування згідно з рекомендаціями NIH, ніж хірург, який виконує 4 операції на рік за програмою Medicare [12].

У своїй роботі М. Simunovic та співавт. (2006) вивчали вплив ОЛ та статусу навчального центру на післяопераційну летальність та віддалену виживаність хворих на рак ободової кишки, грудної залози, легені, стравоходу та печінки. Дані для дослідження отримані з Ontario Cancer Registry (Онтаріо, Канада) у період з 1990 по 2000 рік. За вказаний період виявлено відомості про 14 346 жінок, середній вік 61 рік, які перенесли хірургічне втручання з приводу РГЗ. Для всіх хворих не було виявлено статистично значущих відмінностей за розміром пухлини (Т) та статусом регіонарних лімфовузлів (N). Середня післяопераційна летальність у хворих на РГЗ становила 0,2 %, а ймовірність післяопераційної смертності була вищою серед пацієнтів, які лікувались у закладах малого об'єму (OR = 10,0, 95% CI = 1,1–91,8, $p = 0,04$). Серед усіх досліджуваних локалізацій злоякісних новоутворень (рак товстого кишечника, легень, стравоходу, печінки) статистично значимою була лише залежність між об'ємом закладу та післяопераційною летальністю при РГЗ, незважаючи на те, що показник смертей був досить малим. ОЛ впливає на показники довгострокової смерті від РГЗ, а саме відношення ризиків були значно збільшені в лікарнях з малим об'ємом порівняно з лікарнями з великим об'ємом (HR = 1,2 (95% CI = 1,0–1,4); $p < 0,05$). Для всіх лікувальних закладів не було статистично значущих відмінностей у ризику післяопераційної або довгострокової смертності пацієнтів залежно від наявності статусу навчального центру. Дане дослідження дозволяє зробити припущення, що централізація надання онкологічної допомоги може значно зменшити показники смертності та покращити показники виживаності серед пацієнтів із злоякісними новоутвореннями [13].

А. Nattinger та співавт. (2007) вивчали потенційну похибку у взаємозв'язку між ОХ та смертністю від РГЗ або інших причин. Для дослідження з бази даних SEER взято відомості 12 216 жінок віком 66 років і старше, у яких діагностовано інвазивний РГЗ I або II стадії у період з 1 січня 1994 по 31 грудня 1996 року. ОХ вважався малим за умови проведення менше ніж 5 операцій з приводу РГЗ на рік, середнім та великим — 5–10 та більше ніж 10 хірургічних втручань на рік. При медіані спостереження 50 міс. серед 12 216 хворих на РГЗ було

виявлено 2753 випадки смерті (22,5 %, або 54,4 випадку на 1000 пацієнто-років), з яких 760 випадків (6,2 %, або 15,6 випадку на 1000 пацієнто-років) — від РГЗ та 1894 (15,5 %, або 38,8 випадку на 1000 пацієнто-років) — від інших причин, а причина смерті 99 (0,8 %) хворих невідома. Було встановлено, що рівень смертності від РГЗ серед пацієнтів з малим та великим об'ємом становив 17,4 проти 13,0 випадку на 1000 пацієнто-років відповідно, а смертність від інших причин — 46,0 проти 31,7 смерті на 1000 пацієнто-років для малого та великого ОХ відповідно. Після корегування показників смертності за демографічними і прогностичними факторами, супутньою патологією та ОЛ встановлено, що ОХ впливає на ризик смерті від РГЗ, а саме у пацієнтів, які отримали лікування у хірургів великого навантаження, ризик смерті від РГЗ на 14 % нижчий порівняно з пацієнтами, які лікувались у хірургів малого об'єму. Факторами, які визначались предикторами до лікування у великооб'ємних хірургів, були білий колір шкіри, проживання в сільській місцевості або мегаполісному регіоні з рівнем населення менше 250 тис., більший середній дохід, менша кількість супутньої патології, відомий статус гормональних рецепторів та невідомий статус лімфатичних вузлів. Особливістю даного дослідження є те, що серед пацієнтів, що лікувались у хірургів великого, середнього та малого об'єму оперативного навантаження, були чітко окреслені відмінності як клінічних показників, так і соціально-демографічних. Це дозволяє зробити припущення, що рівень навантаження хірурга та вищенаведених чинники є взаємопов'язаними характеристиками [14].

У популяційному дослідженні R. Кюо та співавт. (2012) вивчали вплив якості надання медичної допомоги на рівні пацієнта та на рівні медичного закладу на показники загальної та безрецидивної виживаності хворих на РГЗ. У дослідження включили 6396 жінок, зареєстрованих у базі даних Taiwan's Cancer Database (середній вік 51,4 року), у яких діагностовано РГЗ у період з 2003 по 2004 рік. Оцінка якості надання медичної допомоги проводилася за 10 критеріями для кожного пацієнта. Критеріями виключення із дослідження були такі характеристики: хірургічне лікування не проводилось; немає даних про проведення операції; лікування проводилось більше ніж через 2 роки після встановлення діагнозу; хірургічне втручання у медичних закладах з ОЛ менше ніж 30 випадків. Встановлено, що висока коморбідність та низька якість надання медичних послуг зменшують показники 5-річної загальної та безрецидивної виживаності ($p < 0,001$). Статистично значущого впливу ОЛ на виживаність хворих не виявлено ($p < 0,181$), що, ймовірно, пов'язано з включенням у дослідження медичних закладів, у яких виконувалось 177 і більше хірургічних операцій з приводу РГЗ на рік. Частота рецидивів, виявлених протягом 5 років після лікування у пацієнтів, які лікувались у спеціалізованих хірургів, становила 20,4 % порівняно 30,2 % ($p = 0,056$) серед хворих, яким хірургічне втручання виконували неспеціалізовані хірурги. Показники 5-річної загальної виживаності становили 87,9 та 61,9 % ($p < 0,001$) серед хворих, які лікувались у спеціалізованих та неспеці-

лізованих хірургів відповідно. Смертність також залежала від рівня оперативного навантаження хірурга [15].

Дослідження K. Skinner та співавт. (2003) мало на меті вивчити вплив спеціалізації хірурга та лікарні на виживаність після лікування РГЗ. У дослідження включено 29 666 хворих на РГЗ у період з 1990 по 1998 рік, відомості про яких знаходилися в базі даних Cancer Surveillance Program database for Los Angeles County. Встановлено, що лікування в спеціалізованому центрі не вплинуло на виживаність хворих. Багатофакторний аналіз показав, що пацієнти, які лікувались у хірургів-онкологів, мають на 33 % нижчий ризик смерті через 5 років після операції, ніж пацієнти, що лікувались у хірургів неонкологічної спеціалізації (OR = 0,77; CI = 0,67–0,88). Також було виявлено тенденцію до частішого застосування органозберігаючих операцій онкохірургами, які, у свою чергу, працюють у багато-профільних медичних установах великого об'єму, що підтверджує гіпотезу позитивного зв'язку між ОЛ/ОХ та кращим прогнозом лікування і відповідає результатам вищенаведених досліджень [16].

У дослідженні R. Greenup та співавт. (2018) вивчали взаємозв'язок між об'ємом лікарні та смертністю від РГЗ. Джерелом даних для цього дослідження була American College of Surgeons National Cancer Data Base (NCDB). У дослідження включено відомості про 1 064 251 жінку віком від 18 до 90 років (медіана 60 років), у яких діагностовано 0–III стадію одностороннього РГЗ з 2004 по 2012 рік. За об'ємом лікарні розділили на малого об'єму — менше ніж 148 випадків на рік, середнього об'єму — 148–298 випадків та великого об'єму — більше ніж 298 випадків хірургічного лікування РГЗ за рік. Обсяг хірургічного втручання, частота призначення променевої, хіміо- та ендокринотерапії не відрізнялись у лікарнях з різним об'ємом. Показники загальної 5-річної та 10-річної виживаності становили відповідно 91 та 77 % для лікарень великого, 90 та 75 % — для середнього і 87 та 70 % — для лікарень малого об'єму ($p < 0,001$). Пацієнти, які лікувались в лікарнях з великим об'ємом, мали меншу на 11 % загальну смертність, ніж пацієнти лікарень малого об'єму (OR = 0,89, 95% CI = 0,84–0,96). Додаткові переваги у виживаності мали пацієнти з 0 (OR = 0,79, 95% CI = 0,70–0,89) та I стадією (OR = 0,87, 95% CI = 0,80–0,94), які лікувались в лікарнях з великим об'ємом, порівняно з пацієнтами з II та III стадією РГЗ [17]. Результати наведених досліджень систематизовані в табл. 1.

Вплив об'єму лікувального закладу на результати лікування раку легені

Хірургічне лікування раку легені залежить від локалізації та гістологічного типу пухлини. Важливим моментом виконання даних операцій є збереження мікроскопічно негативних країв резекції (R0). У випадку дрібноклітинного раку легені застосування хірургічних втручань обмежене та не є основним методом лікування (через низькі показники виживаності). Даний розділ включатиме лише оцінку впливу об'єму лікувального закладу/хірурга на результати лікування хворих на недрібноклітинний РЛ [18–20].

Таблиця 1. Характеристики лікувальних закладів та хірурга при лікуванні раку грудної залози

Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Середній вік пацієнтів	Загальна кількість лікувальних закладів	Кількість операцій, що трактують лікарню як заклад малого об'єму	Кількість операцій, що трактують лікарню як заклад середнього об'єму	Кількість операцій, що трактують лікарню як заклад великого об'єму	Рівень навантаження хірурга			Результати
							Низький	Середній	Високий	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Rezzin L. та співавт., США [9]	2408	72,9	–	< 40*	40–81*	> 81*	< 12*	12–28*	> 28*	Прогнозована 5-річна смертність: 1,1 % для великих за об'ємом лікарень проти 8,9 % для малих; ОХ не впливає на 5-річну смертність
Yen T. та співавт., США [6]	573 571	60	1755	< 68–71,5*	104–112*	> 259–274*	–	–	–	У закладах великого об'єму більша ймовірність проведення первинної біопсії, досягнення чистотої країв резекції та своєчасного місцево-регіонарного ад'ювантного лікування, ніж у закладах малого об'єму
Vrijens F. та співавт., Бельгія [10]	25 178	60,8	111	< 50 (дуже мало об'єму) 50–99 (малого об'єму)**	100–149**	> 150**	–	–	–	5-річна ЗВ: заклади дуже малого об'єму — 74,9 %, малого об'єму — 78,8 %, середнього об'єму — 79,8 %, великого об'єму — 83,9 %. Підвищений ризик смерті в закладах дуже малого та малого об'єму. Застосування неoad'ювантного лікування: заклади дуже малого об'єму — 7,3 %, великого об'єму — 19,4 %
Chang C. та співавт., Тайвань [2]	3957	–	–	< 65**	–	> 65**	< 15**	–	> 15**	5-річна виживаність: хірурги низького навантаження у закладах малого об'єму — 81,1 %, хірурги з великим хірургічним навантаженням у лікарнях з великим об'ємом — 87,5 %
Gilligan M. та співавт., США [12]	9449	65 і більше	–	–	–	–	< 4***	–	> 25***	Хірурги з великим навантаженням частіше виконували хірургічне лікування згідно із стандартами, частіше виконували аксилярну лімфодисекцію, більша ймовірність отримати променеву терапію після органозберігаючої операції
Simunovic M. та співавт., США [13]	14 346	61	152	< 102**	103–264**	> 265**	–	–	–	У закладах великого об'єму менша післяопераційна та довгострокова смертність порівняно з лікарнями малого об'єму
Nattiger A. та співавт., США [14]	12 216	75,6	100	< 20**	20–40**	> 20**	< 5**	5–10**	> 10**	Лікування у хірургів з великим об'ємом хірургічного навантаження знижує ризик смерті пацієнтів від РГЗ на 14 %

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кіо Р. та співавт., Тайвань [15]	6396	51,4	26	< 177**	178–337**	> 338**	–	–	–	Висока коморбідність та низька якість надання медичних послуг зменшують показники 5-річної ЗВ та БРВ; 5-річна ЗВ: 87,9 % — лікування у спеціалізованих хірургів та 61,9 % — лікування у неспеціалізованих хірургів
Skinner K. та співавт., США [16]	29 666	–	–	< 35**	36–125	> 125**	< 5**	6–15	> 15**	Лікування у хірургів-онкологів асоціюється зі збільшенням ризику смерті на 33 % протягом 5 років
Greenup R. та співавт., США [17]	1 064 251	60	> 1500	< 148*	148–298*	> 298*	–	–	–	5-річна ЗВ: великий об'єм — 91 %, середній — 90 %, малий — 87 %. 10-річна ЗВ: великий об'єм — 77 %, середній — 75 %, малий — 70 %

Примітки: * — за 24 міс.; ** — за 12 міс.; *** — протягом 4 міс. від моменту встановлення діагнозу хірургом для певного пацієнта в рамках програми SEER-Medicare; ЗВ — загальна виживаність; БРВ — безрецидивна виживаність.

Дослідження М. Simunovic та співавт. (2006), дизайн дослідження наведено вище, включало когорту із 2698 хворих на РЛ, які отримали хірургічне лікування в лікарнях малого (42 лікарні), середнього (21 лікарня) та великого об'єму (4 лікарні). У результаті було виявлено, що пацієнти, які отримали лікування у лікарнях великого та середнього об'єму, мають меншу імовірність післяопераційної летальності порівняно із закладами малого об'єму (OR = 2,8, 95% CI = 1,2–6,3, p = 0,01) та віддаленої смертності хворих (HR = 1,3, 95% CI = 1,1–1,6, p < 0,01). Для всіх лікувальних закладів не було статистично значущих відмінностей у ризику післяопераційної або довгострокової смертності пацієнтів залежно від статусу навчального центру [13].

У популяційному дослідженні P. Vach та співавт. (2001) оцінювали взаємозв'язок між ОЛ та виживаністю хворих на РЛ. У дослідження включено 2118 хворих, які перенесли хірургічне втручання з приводу недрібноклітинного раку легень I–IIIА стадій, із 76 лікарень. Дані отримано з бази SEER за період з 1985 по 1996 рік. За об'ємом лікарні розподілили таким чином: 1–8 операцій, 9–14, 15–19, 20–66 та 67–100 операцій з приводу РЛ на рік. У дослідженні встановлено, що 5-річна виживаність у пацієнтів, які лікувались у закладах з об'ємом 1–8 операцій, становила 33 %, 9–14 операцій — 36 %, 15–19 — 39 %, 20–66 — 40 % та 44 % у лікарнях з об'ємом 67–100 операцій на рік. Відмінності показників виживаності між найменшим та найбільшим ОЛ є статистично вірогідними (p < 0,001). Окрім цього, кращі показники 5-річної виживаності були виявлені серед пацієнтів, які лікувались у початкових медичних закладах: 42 % порівняно з 34 % для ненавчальних. Також було з'ясовано, що у пацієнтів, які лікувались в лікарнях з найбільшим об'ємом, частота легеневих післяопераційних ускладнень (пневмоторакс та колапс легені) була в 2 рази меншою (20 проти 44 %) та зафіксовано в 2 рази меншу 30-денну смертність (3 проти 6 %), ніж у закладах з найменшим об'ємом [21].

У ретроспективному когортному дослідженні F. Farjah та співавт. (2020) вивчали вплив ОЛ/ОХ на короткочасні результати лікування хворих на РЛ. З використанням бази даних Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database (STS-GTSD) було ідентифіковано 32 183 пацієнти, яким з січня 2015 по грудень 2017 року проведено хірургічне лікування з приводу будь-якої стадії РЛ. Результати дослідження не показали статистично значимого зв'язку між об'ємом лікувального закладу/рівнем оперативного навантаження хірурга та операційною смертністю, частотою ускладнень, тривалістю перебування в клініці. Однак при подальшому аналізі даних було виявлено нелінійну залежність між великим ОХ (кількість проведених операцій > 115) та більш низьким рівнем операційної летальності. Також був встановлений пороговий показник для ОХ — ≥ 60 проведених операцій на рік, що асоціювався з кращим прогнозом у пацієнтів. Отже, дане дослідження дозволяє припустити, що ОХ впливає на короткострокові результати хірургічного лікування раку легень [22].

S. Harrison та співавт. (2018) провели дослідження з вивчення зв'язку між ранніми післяопераційними ускладненнями та ОЛ/ОХ. Відомості про пацієнтів були отримані з State inpatient databases (SIDs) та Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) за 2009–2011 роки. У дослідження включено 20 138 пацієнтів (старше за 18 років), які перенесли лобектомію чи пневмонектомію з приводу раку легень у лікувальних закладах малого та великого хірургічних об'ємів. У результаті статистично значимого зв'язку між частотою виникнення ранніх післяопераційних ускладнень та ОЛ не виявлено. Різниця була виявлена лише в середній тривалості перебування в стаціонарі для велико- та малооб'ємних лікування, 6 та 5 днів відповідно [23].

A. Thai та співавт. (2019) провели дослідження серед 15 369 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, які лікувались у період з 2008 по 2014 рік у 30 клініках. У даній когорті пацієнтам здійснювали 3 види операцій — лобектомія (57 %), субчасткова резекція (38 %), пневмонектомія (5 %). У результаті було встановлено, що смертність протягом 90 днів після операції в закладах малого об'єму є вищою порівняно із закладами великого об'єму і становить 5,4 та 3,1 % відповідно. Потреба у перебуванні пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії > 24 годин була вищою у пацієнтів, які лікувались у клініках малого об'єму [24].

У дослідження C. Chang та співавт. (2012), дизайн якого наведено вище, включено 655 хворих на РЛ. У результаті цього дослідження було встановлено, що пацієнти, які лікувались у хірургів низького навантаження у закладах малого об'єму, мали найнижчі показники 5-річної виживаності: 39,5 проти 50,2 % у хворих на РЛ, яким проводилось оперативне лікування хірургами з великим хірургічним навантаженням у лікарнях з великим об'ємом (HR = 1,67 (95% CI = 1,02–2,73); $p < 0,001$) [2].

Результати наведених досліджень систематизовані в табл. 2.

Вплив об'єму лікувального закладу та навантаження хірурга на результати лікування колоректального раку

Основним методом лікування неметастатичного колоректального раку є хірургічне втручання. Одним з найважливіших аспектів у даній операції є край резекції, який має прогностичне значення для ризику виникнення локального рецидиву, а отже, і впливає на якість та тривалість життя хворих. Дослідження щодо кореляції хірургічного об'єму лікувального закладу та прогнозу захворювання описані в багатьох роботах, однак більшість з них вказує на пряму залежність між навантаженням клініки та кращими показниками 5-річної та загальної виживаності, зменшенням частоти післяопераційних ускладнень та смертності [25, 26].

У вищезгаданому дослідженні C. Chang та співавт. (2012) вивчали залежність між ОЛ/ОХ та показниками 5-річної виживаності 4274 хворих на КРР. У результаті дослідження встановлено, що пацієнти, які лікувались у хірургів високого навантаження у закладах велико-

го об'єму, мали вищі показники 5-річної виживаності: 65,1 проти 53,8 % у хворих на КРР, яким проводилось оперативне лікування хірургами з низьким хірургічним навантаженням у лікарнях з малим об'ємом (HR = 1,64 (95% CI = 1,40–1,92); $p < 0,001$). Це дозволяє дійти висновків, що кількість випадків лікування у закладі > 61 та оперативних втручань > 14 у хірурга протягом 12 місяців мають комбінований вплив на показники 5-річної виживаності [2].

J. Meyerhardt та співавт. (2003) у своїй роботі досліджували взаємозв'язок між ОЛ та віддаленими результатами лікування хворих на рак товстої кишки. У рандомізоване когортне дослідження було включено 3161 пацієнта із II–III стадіями раку товстої кишки, які проходили лікування в 1078 лікувальних закладах США. Було виявлено тенденцію, що пацієнти, які лікувались у закладах малого об'єму, найчастіше мали пухлини з інвазією в сусідні тканини (T4), більше 5 уражених метастазами лімфатичних вузлів. У закладах великого об'єму виявляли порівняно більшу кількість лімфатичних вузлів у післяопераційному препараті. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів, які лікувались у закладах малого об'єму, становила 63,8 %, а у закладах великого об'єму — 67,3 %. Пацієнти, які отримували хірургічне лікування у медичних закладах малого об'єму, мали вищий ризик смертності (OR = 1,16 (95% CI = 1,03–1,32)). Статистично значимого зв'язку між об'ємом закладу та ризиком рецидиву виявлено не було. 5-річна БРВ пацієнтів лікарень малого об'єму становила 63,9 проти 63,0 % у лікарнях великого об'єму [27].

У загальнонаціональному популяційному дослідженні на Тайвані C. Liu та співавт. (2015) вивчали вплив ОЛ та ОХ на результати лікування хворих на КРР. Дослідження включало 61 728 пацієнтів, котрим було проведено радикальне хірургічне лікування з приводу КРР у 218 лікувальних закладах (1658 хірургів) за період з 2005 по 2011 рік. Відомості про хворих отримано з бази даних National Health Insurance Research Database (NHIRD). У результаті встановлено, що пацієнти старше від 60 років, низького доходу, які мають супутню патологію та проживають у сільській місцевості, частіше підлягають лікуванню хірургами малого оперативного навантаження. Показники 5-річної смертності від усіх причин нижчі у пацієнтів, які лікувались у хірургів з високим хірургічним навантаженням: 27,4 % порівняно з 41,4 % у хірургів низького навантаження. П'ятирічна смертність від усіх причин корелює з ОЛ і становить 32,0 % у лікарнях з великим об'ємом проти 38,7 % у медичних закладах з малим об'ємом хірургічного лікування. Після корегування всіх характеристик пацієнтів (вік, рівень доходу, географічне розташування, наявність супутньої патології) було встановлено, що на ризик смертності пацієнта впливає саме об'єм навантаження хірурга, а не навантаження лікувального закладу. Пацієнти, які лікувались хірургами великого оперативного навантаження, мали нижчий показник операційної летальності, менший термін перебування в лікувальному закладі та нижчі медичні витрати [25].

Таблиця 2. Характеристики лікувальних закладів та хірурга при лікуванні раку легень

Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Середній вік пацієнтів	Загальна кількість лікувальних закладів	Кількість операцій, що тривають як лікувальний заклад малого об'єму	Кількість операцій, що тривають як лікувальний заклад середнього об'єму	Кількість операцій, що тривають як лікувальний заклад великого об'єму	Рівень навантаження хірурга			Результати
							Низький	Середній	Високий	
Simunovic та співавт., США [13]	2698	64	67	< 32**	33–130**	> 131**	–	–	–	В закладах великого об'єму менша післяопераційна та віддалена смертність порівняно з лікарнями малого об'єму
Bach P. та співавт., США [21]	2118	–	76		1–8**; 9–14**; 15–19**; 20–66**; 67–100**		–	–	–	Частота легневих післяопераційних ускладнень: 67–100 операцій — 20 %, 1–8 операцій — 44 %. 30-денна смертність: 67–100 операцій — 3 %, 1–8 операцій — 6 %. 5-річна ЗВ: 67–100 операцій — 44 %, 1–8 операцій — 33 %
Farjah F. та співавт., США [22]	32 183	68	209	< 40*	–	≥ 40*	< 20*	–	≥ 20*	ОХ ≥ 60 операцій асоціюється з кращим короткочасним прогнозом; ОХ > 115 операцій асоціюється з більш низьким рівнем операційної летальності
Harrison S. та співавт., США [23]	20 138	–	504	< 40**	–	> 40**	–	–	–	ОП не впливає на частоту виникнення ранніх післяопераційних ускладнень
Thai A. та співавт., США [24]	3420	–	30	> 18**	–	> 58**	–	–	–	90-денна смертність: великий ОП — 3,1 %; малий ОП — 5,4 %
Chang та співавт., Тайвань [2]	655	–	–	< 62**	–	> 62**	< 6**	–	> 6**	5-річна виживаність: хірурги низького навантаження у закладах малого об'єму — 39,5 %, хірурги з великим хірургічним навантаженням у лікарнях з великим об'ємом — 50,2 %

Примітки: * — кількість приймали як порогову для закладів, які були включені в дослідження (за період 3 роки); ** — за 12 міс.; ЗВ — загальна виживаність; БРВ — безрецидивна виживаність.

D. Schrag та співавт. (2000) у ретроспективному когортному дослідженні вивчали можливий вплив ОЛ на прогноз виживаності після хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки. Дослідження проводилося на основі ідентифікованих у базі SEER даних 29 966 хворих, яким проводилося хірургічне лікування раку ободової кишки з 1991 по 1996 р. У результаті дослідження виявлено зв'язок між ОЛ та смертністю пацієнтів з I–III стадією раку ободової кишки. Так, смертність протягом перших 30 днів після операції становила 3,5 % у лікарнях з великим об'ємом та 5,5 % — з малим об'ємом ($p < 0,001$). 5-річна смертність у великих за об'ємом лікарнях становила 50,4 проти 54,8 % у лікарнях з малим об'ємом хірургічного лікування ($p < 0,001$). Найбільша різниця в показниках 5-річної смертності (+6,5 %) зафіксована у хворих із III стадією раку ободової кишки: 62,5 % для малих за об'ємом лікарень та 56,0 % для лікарень з великим об'ємом ($p < 0,001$). При цьому зв'язок між вищими показниками смертності та закладом малого об'єму залишився статистично значущим після корегування за статтю, віком, расою, стадією захворювання, географічним розташуванням, наявністю ускладненого перебігу захворювання (обструкція/перфорація). Також було встановлено, що об'єм лікувального закладу є важливим предиктором смертності пацієнтів унаслідок раку ободової кишки всіх стадій, за винятком IV [28].

На особливу увагу заслуговує ретроспективне дослідження M. Aubert та співавт. (2020), метою якого було порівняння результатів хірургічного лікування раку ободової кишки, ускладненого обструктивною кишковою непрохідністю (ОКН), у лікарнях з різним об'ємом. Дослідження проведене серед 1957 пацієнтів з раком ободової кишки, ускладненим ОКН, яким проведено хірургічне лікування в 56 центрах Французької національної хірургічної асоціації (French National Surgical Association) з 2005 по 2015 рік. У роботі показано, що підвищений ризик післяопераційних ускладнень та смертності пов'язаний із лікувальними закладами малого об'єму, де здійснювався перший етап хірургічної допомоги (менше ніж 28 операцій протягом року), $OR = 1,8$ ($95\% CI = 1,3–2,4$, $p < 0,0001$) та $OR = 1,73$ ($95\% CI = 1,05–2,8$, $p = 0,03$) відповідно. Однак показники загальної та безрецидивної виживаності були майже ідентичними, а отже, не корелювали з об'ємом клініки (1-, 2-, 5-річна ЗВ для малооб'ємних госпіталів — 80, 66 і 48 %, для великооб'ємних — 78, 60 та 49 %, $p = 0,2$; 1-, 2-, 5-річна БРВ для лікувальних закладів малого об'єму — 88, 67 та 67 %, великого — 86, 65 та 61 %, $p = 0,035$). Наведений факт дає змогу зробити припущення, що на прогноз захворювання при раку ободової кишки, ускладненому ОКН, не впливатиме об'єм клініки, де буде здійснено первинне хірургічне лікування, оскільки ключовим аспектом даного виду лікування є невідкладність [29].

У дослідження M. Simunovic та співавт. (2006), дизайн дослідження наведено вище, включено когорту із 8398 хворих на рак ободової кишки, які отримали хірургічне лікування в лікарнях малого (90 лікарень), середнього (47 лікарень) та великого об'єму (14 ліка-

рень). У результаті було виявлено, що ОЛ не впливає на ризик післяопераційної летальності ($OR = 1,1$, $95\% CI = 0,8–1,7$, $p = 0,52$) та віддаленої смертності хворих на рак ободової кишки ($HR = 1,0$, $95\% CI = 0,8–1,1$, $p = 0,56$). Для всіх лікувальних закладів не було статистично значущих відмінностей в ризику післяопераційної або довгострокової смертності пацієнтів залежно від статусу навчального центру [13].

Результати наведених досліджень систематизовані в табл. 3.

Вплив об'єму клініки та рівня оперативного навантаження хірурга на прогноз, виживаність та частоту ускладнень при раку шийки матки

Радикальне хірургічне втручання є провідним методом у лікуванні хворих на I–II стадію раку шийки матки [8, 30]. У даному розділі розглянуто питання впливу як об'єму лікувального закладу, так і рівня оперативного навантаження хірурга на показники лікування, виживаності, ризику рецидиву та ускладнень у пацієнтів, які перенесли даний вид хірургічного лікування.

E. Aviki та співавт. (2020) у своїй роботі вивчали дотримання рекомендацій з лікування та відмінності в результатах лікування хворих на ранній стадії РШМ у лікарнях з різним об'ємом хірургічного навантаження. Використовуючи National Cancer Database (США), у дослідження включено 3469 жінок з IA2–IB1 стадією рака шийки матки, яким проводилось хірургічне лікування в 598 лікарнях з 2011 по 2013 рік. Об'єм лікарні визначався на основі кількості гістеректомій, проведених за 1 рік. Заклади, у яких надавалась допомога, були розділені географічно — на столичні, міські та сільські. У результаті оцінювались такі показники, як загальна виживаність, 30- та 90-денна смертність та смертність від інших причин. У результаті дослідження було встановлено, що з об'ємом закладу асоціюється раса, рік встановлення діагнозу, тип лікування, середній дохід та місце проживання, тип лікувального закладу, його розташування, спосіб гістеректомії, гістологічний тип пухлини, стадія. 30-денна смертність була нижчою в закладах великого об'єму. Частота виконання радикальної гістеректомії більша в закладах з великим об'ємом: 68,9 проти 59,6 % у закладах з малим об'ємом ($p < 0,001$). Тазову лімфодисекцію виконували в 96,1 % випадків у лікарнях з великим об'ємом та в 87,3 % в медичних закладах малого об'єму ($p < 0,001$). Також встановлено, що пацієнти в закладах великого хірургічного об'єму мають на 11,4 % більше шансів отримати лікування згідно з рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) порівняно із закладами малого об'єму (67,8 проти 56,4 %; $p < 0,001$). Однак це ніяк не впливало на 90-денну смертність, смертність від інших причин та на загальну виживаність [31].

Дослідження J. Lin та співавт. (2014) мало на меті встановити вплив об'єму лікувального закладу на повноту надання медичної допомоги (хірургічне лікування, хіміо- та променева терапія) згідно з рекомендаціями та результати лікування хворих

Таблиця 3. Характеристики лікувальних закладів та хірурга при лікуванні колоректального раку

Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Середній вік пацієнтів	Кількість лікувальних закладів	Кількість операцій, що трактують лікарню як заклад малого об'єму	Кількість операцій, що трактують лікарню як заклад великого об'єму	Рівень оперативного навантаження хірурга		Результати
						Низький	Високий	
Chang та співавт., Тайвань [2]	4274	—	—	< 61*	> 61*	< 14*	> 14*	5-річна виживаність: хірурги низького навантаження у закладах малого об'єму — 53,8 %, хірурги з великим хірургічним навантаженням у лікарнях з великим об'ємом — 65,1 %
Meyerhardt J. та співавт., США [27]	3161	61,8	1078	< 46*	> 85*	—	—	5-річна ЗВ: малий ОЛ — 63,8 %, великий ОЛ — 67,3 %, 5-річна БРВ: малий ОЛ — 63,9 %, великий ОЛ — 63,0 %
Liu C. та співавт., Тайвань [25]	61 728	66	218	< 530**	≥ 2623**	< 108**	> 561**	5-річна смертність від усіх причин: великий ОЛ — 32,0 %, малий ОЛ — 38,7 %, 5-річна смертність від усіх причин: великий ОХ — 27,4 % малий ОХ — 41,4 %
Schrag D. та співавт., США [28]	27 986	> 65***	611	1–57*	> 113*	—	—	30-денна смертність: великий ОЛ — 3,5 %, малий ОЛ — 5,5 %, 5-річна смертність: великий ОЛ — 50,4 %, малий ОЛ — 54,8 %
Aubert M. та співавт., Франція [29]	1957	> 70***	56	< 28*	> 28*	—	—	ОЛ не впливає на показники ЗВ та БРВ у хворих на рак ободової кишки, ускладнений обструктивною кишковою непрохідністю
Simulovic M. та співавт., США [13]	8398	70	151	< 61*	≥ 138*	—	—	ОЛ не впливає на ризик післяопераційної летальності та віддаленої смертності хворих на рак ободової кишки

Примітки: * — за 12 міс.; ** — кількість операцій, виконаних протягом загальної діяльності лікаря/за період функціонування медичного закладу; *** — середній вік не визначався; ЗВ — загальна виживаність; БРВ — безрецидивна виживаність.

на місцевопоширений РШМ. Використані відомості про 27 660 пацієнтів з National Cancer Database (США), яким проводилось лікування ІВ–ІІВ стадій раку шийки матки в 1361 медичному закладі з січня 1998 по грудень 2010 року. Встановлено, що хворі, які проходили лікування в закладах великого об'єму (> 9,4 пацієнта на рік), мають вищу медіану виживаності: 53,8 проти 42,3 міс. для закладів малого об'єму ($p < 0,001$), більшу ймовірність отримання брахітерапії (OR = 1,22, 95% CI 1,17–1,27) та хіміотерапії (OR = 1,09, 95% CI = 1,02–1,16), більшу ймовірність швидшого завершення променевої терапії. Виявлена також тенденція до зниження ймовірності смерті на 11,4 % серед пацієнтів, що лікувались у великих медичних центрах, порівняно із закладами малого об'єму [32].

У загальнонаціональному багатоцентровому ретроспективному дослідженні К. Matsuo та співавт. (2019) вивчали взаємозв'язок між ОЛ та виживаністю хворих на ранній РШМ. У дослідження включено 5964 пацієнтки з ІВ1–ІІВ стадіями раку шийки матки, які зазнали радикальної гістеректомії з тазовою лімфодисекцією в період з 2004 по 2008 рік. У результаті дослідження виявлено, що пацієнти, які проходили лікування в медичних закладах малого об'єму, частіше отримували неoad'ювантну хіміотерапію, а жінки, які лікувались у великооб'ємних лікарнях, рідше отримували ад'ювантну хіміотерапію. При цьому в закладах малого об'єму ад'ювантна променева терапія застосовувалась з меншою частотою. За період спостереження 5,4 року було виявлено 1162 випадки рецидиву (серед яких 654 випадки місцевого та 636 — віддаленого) та 750 випадків смерті. П'ятирічна виживаність без ознак захворювання становила 77,2; 79,9 та 84,5 % для груп хворих з малим, середнім та великим ОЛ відповідно. Встановлено, що пацієнти з ІВ1 та ІІВ стадіями, які лікувались у закладах великого об'єму, мають нижчу ймовірність розвитку рецидиву (особливо місцевого). Серед 25,8 % пацієнтів, які мали уражені лімфатичні вузли, ймовірність розвитку місцевого рецидиву та смерті була нижчою в закладах великого об'єму порівняно з середнім та низьким. У результаті дослідження встановлено, що лікування в центрах з великим хірургічним об'ємом є основним прогностичним фактором, що знижує ймовірність виникнення рецидиву (HR 0,69, 95% CI 0,57–0,84, $P < 0,001$) та смертності (HR 0,75, 95% CI 0,59–0,95, $P = 0,016$) порівняно з малим та середнім ОЛ [8].

Метою дослідження J. Wright та співавт. (2011) було визначення впливу ОЛ/ОХ на частоту ускладнень та смертність хворих після радикальної гістеректомії з приводу РШМ. Автори провели дослідження серед 1536 жінок, які перенесли радикальну гістеректомію за період з 2003 по 2007 рік. У результаті був виявлений статистично вірогідний зв'язок великого оперативного навантаження хірургів із нижчим рівнем післяопераційних ускладнень (OR = 0,55; 95% CI = 0,34–0,88), меншою тривалістю перебування пацієнта в лікувальному закладі (OR = 0,49; 95% CI = 0,25–0,98) та потребою в гемотрансфузії. ОЛ при цьому не мав статистично значимої залежності [33].

У дослідженні Н. Yasunaga та співавт. (2009) вивчали вплив рівня оперативного навантаження хірурга на можливі найпоширеніші післяопераційні ускладнення (лімфедема, розлади сечовипускання та дефекації). У роботу було включено 84 лікувальні заклади, у яких було проведено хірургічне лікування раку шийки матки ІВ та ІІ стадій 407 жінкам. Хірургами малого об'єму були визнані ті, що мали кількість операцій менше ніж 20, великого — більше ніж 200. Встановлено, що хірурги, які здійснювали більше ніж 200 гістеректомій з приводу РШМ, мали меншу частоту післяопераційних ускладнень, особливо тих, які пов'язані з розладами сечовипускання (OR = 0,45, 95% CI = 0,21–0,96). Зв'язку між об'ємом лікувального закладу та можливими ускладненнями не було виявлено. Окрім наведених результатів, було зроблено припущення, що хірурги великого об'єму частіше будуть виконувати нервозбеігаючі операції при радикальній гістеректомії, що в подальшому супроводжуватиметься меншою кількістю ускладнень [30]. Результати наведених досліджень систематизовані в табл. 4.

Обговорення

Хірургічне втручання, безумовно, є ключовим етапом лікування онкологічних хворих. Стратегія розширення мережі лікувальних закладів або ж регіоналізації є спірним моментом, оскільки дослідження вказують на корелятивний зв'язок лікарень з великим об'ємом із кращими результатами лікування. Публікації, що були розглянуті в даному огляді, майже однозначно підтверджують цю кореляцію у випадках 4 описаних локалізацій злоякісних новоутворень. Більшість досліджень були великокогортними, скорегованими за соціально-економічними показниками пацієнта та виконані у ретроспективному дизайні, групи пацієнтів були сформовані на основі відомостей з локальних канцер-реєстрів про онкологічних хворих. Значною перевагою цих досліджень є саме рівелювання впливу на показники, що вивчалися (навантаження хірурга та об'єм лікувального закладу), соціально-демографічних характеристик пацієнта, оскільки деякі з них (географічне положення, економічний стан, вік) доказово впливають на смертність. Недостатнє врахування цих факторів спотворює результати оцінки впливу об'єму лікувального закладу на результати лікування [14].

За результатами даного огляду літератури можна дійти висновків, що медичні заклади великого хірургічного об'єму частіше керуються клінічними рекомендаціями та здійснюють міждисциплінарний підхід до лікування хворих на злоякісні новоутворення. Неoad'ювантна та ад'ювантна терапія мають вищі шанси на своєчасне застосування у пацієнтів великооб'ємних лікарень.

Стосовно рівня оперативного навантаження хірурга результати досліджень є неоднозначними. Частина з них вказує на зв'язок кількості виконуваних хірургом операцій на рік із кращими ранніми та віддаленими результатами лікування, що пов'язано з кращою оперативною технікою [30]. За даними Liu та співавт., кращі результати виживаності при оперативному втручанні

Таблиця 4. Характеристики лікувальних закладів та хірурга при лікуванні раку шийки матки

Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Середній вік пацієнтів	Кількість лікувальних закладів	Кількість операцій, що тривають лікарню як заклад малого об'єму	Кількість операцій, що тривають лікарню як заклад середнього об'єму	Кількість операцій, що тривають лікарню як заклад великого об'єму	Рівень оперативного навантаження хірурга			Результати
							Низький	Середній	Високий	
Aviki E. та співавт., США [31]	3469	–	598	0–1	2–5	6–20	–	–	–	У закладах великого хірургічного об'єму на 1,4 % більше шансів отримати лікування згідно з рекомендаціями NCCN порівняно із закладами малого об'єму (67,8 проти 56,4 %; $p < 0,001$)
Lin J. та співавт., США [32]	27 760	53	1361	> 9,4**	2,4–9,3**	< 2,3**	–	–	–	Медіана виживаності: великий ОЛ — 53,8 міс., малий ОЛ — 42,3 міс.
Matsuo K. та співавт., Японія [8]	5964	48,2	116	< 32**	32–104**	> 105**	–	–	–	5-річна виживаність без ознак захворювання становила: великий ОЛ — 84,5 %, середній ОЛ — 79,9 %, малий ОЛ — 77,2 %
Wright J. та співавт., США [33]	1536	60	152	–	–	–	< 4,4**	4,5–7**	> 7**	Великий ОХ пов'язаний з нижчим рівнем післяопераційних ускладнень та меншою тривалістю перебування пацієнта в лікувальному закладі
Yasuhaga H. та співавт., Японія [30]	407	48,4	84	–	–	–	< 20**	–	> 200**	Високий ОХ пов'язаний з нижчим рівнем післяопераційних ускладнень

Примітка: NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

з приводу KPP пов'язані із вищим оперативним рівнем хірурга. Інші автори стверджують, що ключову роль відіграє саме об'єм медичного закладу, а не навантаження хірурга [25]. Водночас існує думка, що високий рівень оперативного навантаження лікаря найчастіше пов'язаний із роботою у клініках з великим об'ємом, а отже, ці показники є тотожними [14].

Чи можна вважати об'єм лікувального закладу індикатором надання якісної онкологічної допомоги? Позитивна відповідь на це питання аргументовано описана в результатах робіт. Єдиним аспектом, який вартий корегування, є вибір когорт з урахуванням клініко-морфологічних факторів прогнозу перебігу захворювання (створення рівнозначних груп пацієнтів за стадією, розміром пухлини, гістологічним/імуногістохімічним типом тощо) та проведення дослідження в режимі реального часу.

Результати огляду є підґрунтям для перегляду концепції професійної підготовки хірурга, вимог до професійного ліцензування, безперервного післядипломного навчання та створення великооб'ємних кваліфікаційних освітніх центрів.

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

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. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Chang C.M., Huang K.Y., Hsu T.W., Su Y.C., Yang W.Z., Chen T.C., Chou P., Lee C.C. Multivariate analyses to assess the effects of surgeon and hospital volume on cancer survival rates: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One.* 2012. 7(7). e40590.
- Hillner B.E., Smith T.J., Desch C.E. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J. Clin. Oncol.* 2000 Jun. 18(11). 2327–40.
- Okawa S., Tabuchi T., Morishima T., Koyama S., Taniyama Y., Miyashiro I. Hospital volume and postoperative 5-year survival for five different cancer sites: A population-based study in Japan. *Cancer science.* 2020. 111(3). 985–993. <https://doi.org/10.1111/cas.14309>

5. Cornish J.A., Tekkis P.P., Tan E., Tilney H.S., Thompson M.R., Smith J.J. *The National Bowel Cancer Audit Project: the impact of organisational structure on outcome in operative bowel cancer within the United Kingdom.* *Surg. Oncol.* 2011. 20. e72-e77.
6. Yen T.W., Pezzin L.E., Li J., Sparapani R., Laud P.W., Nattinger A.B. *Effect of hospital volume on processes of breast cancer care: A National Cancer Data Base study.* *Cancer.* 2017 May 15. 123(6). 957-966.
7. Stefoski Mikeljevic J., Haward R.A., Johnston C., Sainsbury R., Forman D. *Surgeon workload and survival from breast cancer.* *Br. J. Cancer.* 2003 Aug 4. 89(3). 487-91.
8. Matsuo K., Shimada M., Yamaguchi S., Matoda M., Nakanishi T., Kikkawa F., Ohmichi M., Okamoto A., Sugiyama T., Mikami M. *Association of Radical Hysterectomy Surgical Volume and Survival for Early-Stage Cervical Cancer.* *Obstet. Gynecol.* 2019 Jun. 133(6). 1086-1098.
9. Pezzin L.E., Laud P., Yen T.W., Neuner J., Nattinger A.B. *Reexamining the Relationship of Breast Cancer Hospital and Surgical Volume to Mortality: An Instrumental Variable Analysis.* *Med. Care.* 2015 Dec. 53(12). 1033-9.
10. Vrijens F., Stordeur S., Beirens K., Devriese S., Van Eyccken E., Vlayen J. *Effect of hospital volume on processes of care and 5-year survival after breast cancer: a population-based study on 25000 women.* *Breast.* 2012 Jun. 21(3). 261-6.
11. Wrubel E., Natwick R., Wright G.P. *Breast-Conserving Therapy is Associated with Improved Survival Compared with Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer: A Propensity Score Matched Comparison Using the National Cancer Database.* *Ann. Surg. Oncol.* 2021 Feb. 28(2). 914-919.
12. Gilligan M.A., Neuner J., Sparapani R., Laud P.W., Nattinger A.B. *Surgeon Characteristics and Variations in Treatment for Early-Stage Breast Cancer.* *Arch. Surg.* 2007. 142(1). 17-22.
13. Simunovic M., Rempel E., Thériault M.E., Coates A., Whelan T., Holowaty E., Langer B., Levine M. *Influence of hospital characteristics on operative death and survival of patients after major cancer surgery in Ontario.* *Can. J. Surg.* 2006 Aug. 49(4). 251-8. PMID: 16948883; PMCID: PMC3207572.
14. Nattinger A.B., Laud P.W., Sparapani R.A., Zhang X., Neuner J.M., Gilligan M.A. *Exploring the surgeon volume outcome relationship among women with breast cancer.* *Arch. Intern. Med.* 2007 Oct 8. 167(18). 1958-63.
15. Kuo R.N., Chung K.-P., Lai M.-S. *Re-Examining the Significance of Surgical Volume to Breast Cancer Survival and Recurrence versus Process Quality of Care in Taiwan.* *Health Services Research.* 2012. 48(1). 26-46.
16. Skinner K.A., Helsper J.T., Deapen D., Ye W., Spoto R. *Breast cancer: do specialists make a difference?* *Ann. Surg. Oncol.* 2003 Jul. 10(6). 606-15.
17. Greenup R.A., Obeng-Gyasi S., Thomas S., et al. *The Effect of Hospital Volume on Breast Cancer Mortality.* *Ann. Surg.* 2018. 267(2). 375-381. doi: 10.1097/SLA.0000000000002095.
18. Hoy H., Lynch T., Beck M. *Surgical Treatment of Lung Cancer.* *Crit. Care Nurs Clin. North Am.* 2019 Sep. 31(3). 303-313.
19. Onugha O.I., Lee J.M. *Surgical Treatment of Lung Cancer.* *Cancer Treat. Res.* 2016. 170. 77-104.
20. Yu J.B., Decker R.H., Detterbeck F.C., Wilson L.D. *Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.* *J. Thorac. Oncol.* 2010 Feb. 5(2). 215-9.
21. Bach P.B., Cramer L.D., Schrag D., Downey R.J., Gel-fand S.E. et al. *The Influence of Hospital Volume on Survival after Resection for Lung Cancer.* *New England Journal of Medicine.* 2001. 345. 181-188.
22. Farjah F., Grau-Sepulveda M.V., Gaissert H., Block M., Grogan E., Brown L.M., Kosinski A.S., Kozower B.D. *Volume Pledge is Not Associated with Better Short-Term Outcomes After Lung Cancer Resection.* *J. Clin. Oncol.* 2020 Oct 20. 38(30). 3518-3527.
23. Harrison S., Tangel V., Wu X., Christos P., Gaber-Baylis L., Turnbull Z., Port J., Altorki N., Stiles B. *Are minimum volume standards appropriate for lung and esophageal surgery?* *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018 Jun. 155(6). 2683-2694.e1.
24. Thai A.A., Stuart E., te Marvelde L., Milne R.L., Knight S., Whitfield K., Mitchell P. *Hospital lung surgery volume and patient outcomes.* *Lung Cancer.* 2019. 129. 22-27.
25. Liu C.J., Chou Y.J., Teng C.J., Lin C.C., Lee Y.T., Hu Y.W., Yeh C.M., Chen T.J., Huang N. *Association of surgeon volume and hospital volume with the outcome of patients receiving definitive surgery for colorectal cancer: A nationwide population-based study.* *Cancer.* 2015 Aug 15. 121(16). 2782-90.
26. Kuipers E.J., Grady W.M., Lieberman D., Seufferlein T., Sung J.J., Boelens P.G., van de Velde C.J., Watanabe T. *Colorectal cancer.* *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015 Nov 5. 1. 15065.
27. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Schrag D., Ayanian J.Z., Haller D.G., Mayer R.J., Macdonald J.S., Benson A.B. 3rd, Fuchs C.S. *Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence.* *Ann. Intern. Med.* 2003 Oct 21. 139(8). 649-57.
28. Schrag D., Cramer L.D., Bach P.B., Cohen A.M., Warren J.L., Begg C.B. *Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer.* *JAMA.* 2000. 284. 3028-3035.
29. Aubert M., Mege D., Manceau G., Bridoux V., Lakkis Z., Venara A., Voron T., Abdalla S., Beyer-Berjot L., Sieleznoff I., Sabbagh C., Karoui M., AFC (French Surgical Association) Working Group. *Impact of hospital volume on outcomes after emergency management of obstructive colon cancer: a nationwide study of 1957 patients.* *Int. J. Colorectal Dis.* 2020 Oct. 35(10). 1865-1874.
30. Yasunaga H., Nishii O., Hirai Y., Ochiai K., Matsuyama Y., Ohe K. *Impact of surgeon and hospital volumes on short-term post-operative complications after radical hysterectomy for cervical cancer.* *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009 Aug. 35(4). 699-705.
31. Aviki E.M., Chen L., Dessources K., Leitao M.M. Jr, Wright J.D. *Impact of hospital volume on surgical management and outcomes for early-stage cervical cancer.* *Gynecol. Oncol.* 2020 May. 157(2). 508-513.
32. Lin J.F., Berger J.L., Krivak T.C., Beriwal S., Chan J.K., Sukumvanich P., Monk B.J., Richard S.D. *Impact of facility volume on therapy and survival for locally advanced cervical cancer.* *Gynecol. Oncol.* 2014 Feb. 132(2). 416-22.
33. Wright J.D., Lewin S.N., Deutsch I., Burke W.M., Sun X., Herzog T.J. *The influence of surgical volume on morbidity and mortality of radical hysterectomy for cervical cancer.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011 Sep. 205(3). 225.e1-7.

Отримано/Received 05.10.2021

Рецензовано/Revised 20.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

M.V. Pavlushenko¹, R.V. Liubota¹, R.I. Vereshchako¹, O.S. Zotov¹, M.F. Anikusko², I.I. Liubota^{1,2}, H.O. Vakulenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Oncological Center, Kyiv, Ukraine

The impact of health-care centers capacity and surgical workload on the treatment results in patients with breast cancer, lung cancer, colorectal cancer and cervical cancer

Abstract. Surgical intervention is a key stage in the treatment of cancer patients, the radicality of which impacts the prognosis of solid malignant tumors and determines the long-term survival rates of patients. The relationship between the number of surgical interventions performed in a hospital (hospital capacity), as well as the number of operations performed by an individual surgeon (surgeon workload) and the results of treatment of patients with malignant tumors is a subject of discussion in modern research. The publications demonstrated that the patients who underwent surgery in high-capacity hospitals had better outcomes compared to patients treated in low-capacity hospitals. This fact can be explained by higher rates of technical skills of surgeons, better organizational infrastructure, a multidisciplinary approach to deter-

mining treatment tactics, the necessary resources and equipment for the consistency and continuity of anticancer therapy methods. Patients receiving treatment in specialized institutions are more likely to undergo a correct examination, receive the necessary amount of surgical treatment and timely adjuvant therapy based on current clinical guidelines that will lead to higher rates of overall and disease-free survival of patients. The results of the review are the basis for revising the concept of professional training of a surgeon, requirements for professional licensing, continuous postgraduate training and the creation of large qualification educational centers.

Key words: hospital capacity; surgeon workload; breast cancer; lung cancer; colorectal cancer; cervical cancer; 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

📍 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

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медична література

УДК 616.006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.3-4.2021.250859>

Теміров Е.Е., Вакуленко Г.О.

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

Особливості ведення онкологічних пацієнтів під час пандемії коронавірусної інфекції COVID-19 (огляд літератури)

Резюме. Нова коронавірусна інфекція, що викликає COVID-19, на сьогодні не повною мірою піддається належному контролю. Проте з'являються повідомлення про високий ризик тяжких ускладнень в онкологічних пацієнтів у разі розвитку COVID-19. В огляді наведені дані з літературних джерел, засновані на отриманому досвіді подолання цього захворювання та його наслідків, а також рекомендації щодо лікування і вакцинації онкологічних хворих під час пандемії COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; групи ризику; летальність; онкоскринінг; тимчасові схеми лікування; огляд

Вступ

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) — офіційна назва захворювання, дана Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 11 лютого 2020 року, викликається одноланцюжковим РНК-вірусом, що відноситься до родини коронавірусів. Спалах COVID-19 визнаний 30 січня 2020 р. ВООЗ надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення. Цей респіраторний вірус має високу контагіозність і може легко передаватися на відстані менше 2 метрів. Інкубаційний період захворювання становить близько 14 днів, загалом 6–7 днів. Найбільш поширеним ускладненням нової коронавірусної інфекції COVID-19 є двостороння пневмонія. Для визначення найоптимальнішої стратегії лікування сьогодні проводяться численні клінічні дослідження.

Онкологічні пацієнти належать до групи ризику важкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 через пригнічений імунітет на фоні протипухлинного лікування, незалежно від термінів його проведення. Аналіз даних, проведений у Китаї, показав, що в онкологічних хворих порівняно з пацієнтами без онкологічних захворювань у 5 разів вищий ризик зараження COVID-19 і вища ймовірність важкого перебігу інфекції з необхідністю застосування інтенсивної терапії [1].

За рекомендацією Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO), до групи ризику особливо важкого перебі-

гу COVID-19 серед онкологічних пацієнтів відносять осіб, які [2]:

- одержують хіміотерапію або отримали хіміотерапію протягом останніх 3 місяців;
- одержують променеви терапію;
- після трансплантації кісткового мозку або отримували лікування з використанням стовбурових клітин протягом останніх 6 місяців;
- з деякими типами пухлин кровотворної тканини, навіть якщо вони не проходять лікування зараз (хронічний лейкоз, лімфома, мієлома);
- одержують тривалу імуносупресивну терапію (глюкокортикоїди, моноклональні антитіла);
- з лейкопенією та/або низьким рівнем імуноглобулінів.

Лікування та спостереження за пацієнтами з онкологічними захворюваннями в умовах пандемії є досить складним завданням з огляду на вразливий статус їх імунної системи та агресивний характер основного захворювання. За даними ВООЗ, смертність у групі онкологічних пацієнтів із підтвердженою коронавірусною інфекцією становить 7,6 %. Для порівняння, смертність серед інших груп із підтвердженою коронавірусною інфекцією становить: серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями — 13,2 %, із цукровим діабетом — 9,2 %, з артеріальною гіпертензією — 8,4 %, із хронічними респіраторними захворюваннями — 8,0 %; загалом серед інфікованих — 3,4 %, серед пацієнтів без супутніх захворювань — 1,4 % [3].

Згідно з інформацією про захворюваність на COVID-19 у пацієнтів з онкологічними захворюваннями з м. Ухань (Китай), із 1524 пацієнтів, які надійшли в онкологічне відділення з грудня 2019 по лютий 2020 р., 12 (0,79 %) були інфіковані COVID-19. Варто зазначити, що серед цієї групи пацієнтів показник інфікування був вищим, ніж сукупна частота всіх діагностованих випадків COVID-19, зареєстрованих у м. Ухань за той же період (0,37 %) [4].

Китайський центр із контролю та профілактики захворювань подав опис клінічних симптомів, лабораторних та радіологічних результатів 44 672 пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19. З них 965 (2,2 %) були молодшими за 20 років; у цій віковій групі було зареєстровано лише одну смерть (0,1 %). Більшість пацієнтів (77,8 %) були віком 30–69 років. Серед пацієнтів віком від 80 років летальність становила 14,8 %. За даними інших досліджень із м. Ухань зазначено, що з усіх заражених COVID-19 приблизно 1–2 % мали онкологічні захворювання [5, 6].

На жаль, дані про клінічні характеристики інфікованих COVID-19 онкопацієнтів у даний час обмежені. Однак є ретроспективне дослідження 5688 пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19 з Нью-Йорка. З онкозахворюваннями були зареєстровані 334 (6 %) пацієнти. Розподіл по локалізаціях був таким: рак молочної залози ($n = 57$), рак передміхурової залози ($n = 56$), рак легень ($n = 23$), уrogenітальний рак ($n = 18$) та колоректальний рак ($n = 16$). Зазначено, що онкологічним пацієнтам віком від 66 до 80 років інтубація легень була потрібна значно частіше, ніж пацієнтам без онкології, в інших вікових групах не було виявлено суттєвих відмінностей. При цьому в онкологічних пацієнтів віком до 50 років смертність від COVID-19 була впр'ятеро вища, ніж у пацієнтів із непухлинною патологією цієї ж вікової групи (відносний ризик 5,01, 95% довірчий інтервал 1,55–16,2). Також відзначено значно більший ризик розвитку тяжких ускладнень COVID-19 серед пацієнтів, які отримували протипухлинне лікування протягом останніх 14 днів [7].

Міжнародні рекомендації з лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями у період пандемії

Основна проблема терапії в умовах пандемії полягає в тому, що в онкологічних пацієнтів не можна переривати лікування та суттєво змінювати обсяг лікувальних та діагностичних маніпуляцій. Однак, враховуючи дуже високу небезпеку, яку становить COVID-19 для пацієнтів з онкологічною патологією, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) визнає можливість вимушених відступів через епідемічну обстановку [8].

Крім того, Американським товариством клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO) було запропоновано такі зміни ведення онкологічних пацієнтів під час пандемії COVID-19 [9]:

— планове обстеження онкологічних пацієнтів, які завершили лікування та/або перебувають на тривалому

динамічному спостереженні, доцільно відкласти до завершення обмежувально-карантинних заходів;

— обсяг обстежень, необхідних для встановлення онкологічного діагнозу або уточнення його виду та стадії, може бути переглянутий із метою мінімізації відвідувань медичних закладів. Обстеження, які не були проведені у період спалаху коронавірусної інфекції (червона зона карантину), необхідно пройти після закінчення дії жорстких протиепідемічних заходів;

— тимчасово відкласти онкоскринінг (планове обстеження з метою раннього виявлення онкологічних захворювань) для зменшення контактів та навантаження на заклади охорони здоров'я;

— планові перевірки, консультації, спостереження за станом пацієнта, які впливають безпосередньо на лікувальний процес, можуть проводитися дистанційно;

— для профілактики фебрильної нейтропенії рекомендується використання колонієстимулюючих факторів.

Онкологічні установи мають бути максимально ізольовані від вогнища інфекції. ESMO, ASCO, Національний альянс онкологічних центрів у Сполучених Штатах (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) та багато інших онкологічних міжнародних спільнот розробили керівні принципи для мінімізації наслідків негативного впливу пандемії COVID-19 на діагностику та лікування онкологічних пацієнтів. Основний принцип цих рекомендацій полягає в тому, щоб класифікувати онкопацієнтів із високим, середнім чи низьким пріоритетом у лікуванні та спостереженні для стратегічного планування подальшого їх ведення (табл. 1) [10].

На думку більшості міжнародних онкологічних спільнот, тактику лікування онкологічних хворих у період епідемії/пандемії COVID-19 можна розглядати за двома сценаріями:

— при позитивному лабораторному тесті COVID-19: госпіталізація в інфекційний стаціонар. Згідно з міжнародними рекомендаціями, на час розвитку в пацієнта COVID-19 все специфічне протипухлинне лікування в онкологічних та гематологічних пацієнтів припиняється, включаючи таргетну та хіміотерапію. Лікування відновлюється лише тоді, коли тест на COVID-19 буде негативним;

— при негативному лабораторному тесті на COVID-19: лікування в онкологічних установах (із максимальним терміном скорочення госпіталізації та використанням телемедичних технологій), лікування вдома або перерва у лікуванні, якщо можливо.

Вакцинація

Якщо пацієнт перебуває в активній фазі онкологічного захворювання або з моменту закінчення лікування та настання ремісії не минуло 5 років, пацієнт перебуває в зоні підвищеного ризику та ускладнень після COVID-19. Європейська спільнота медичних онкологів (ESMO) розробила такі рекомендації з приводу вакцинації [11]:

— вакцинація показана незалежно від конкретного виду лікування та форми раку (радіотерапія, імуноте-

Таблиця 1. Класифікація онкологічних пацієнтів за рівнем пріоритету лікування

Пріоритет	Стан пацієнта
A	Небезпечний для життя, клінічно нестабільний (терапія значно впливає на загальне виживання чи якість життя)
B	Некритичний, але затримка лікування понад 6–8 тижнів може потенційно вплинути на загальне виживання чи якість життя
C	Достатньо стабільний, тому медичні послуги можуть бути відкладені на час пандемії COVID-19 (не впливає на загальне виживання чи якість життя)

рапія, хіміотерапія або інше специфічне біологічне лікування);

— вакцинацію рекомендується проводити до початку хіміотерапії, якщо це можливо, або після хіміотерапії, при відновленні нормального рівня лейкоцитів;

— під час хіміотерапії або імунотерапії рекомендована вакцинація через 15 днів після лікування та за 7 днів до наступної терапії. Як альтернатива рекомендується робити вакцинацію між циклами хіміотерапії, але не в період низьких показників крові;

— у разі запланованої операції рекомендується зробити щеплення щонайменше за 1 тиждень до операції. Вакцинацію можна зробити в будь-який час після операції, за умови, що показники лейкоцитів знаходяться в межах норми;

— хворим після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, аlogenної та автогенної трансплантації, клітинної терапії рекомендована вакцинація щонайменше через 3 місяця після закінчення терапії;

— пацієнтам з онкогематологічною патологією та хворим, які перебувають на курсі інтенсивної цитотоксичної хіміотерапії (ХТ) (наприклад, цитарабін/антрациклінівмісні курси ХТ при гострій мієлоїдній лейкемії) слід відтермінувати проведення вакцинації до відновлення абсолютної кількості нейтрофілів;

— вакцинація не заборонена пацієнтам, які перехворіли на інфекцію COVID-19 або інфікувалися після першої дози вакцини, Італійська асоціація медичної онкології (CIPOMO) рекомендує зробити щеплення через 15 днів після повного одужання від інфекції COVID-19 або через 1 місяць після початку інфекції;

— ASCO та Центр профілактики та контролю захворювань пропонують зробити щеплення у період до 6 тижнів (42 дні) після першої дози вакцини у разі зараження після першої вакцинації;

— вакцинація не показана, якщо в пацієнта є протипоказання до вакцини або будь-якого конкретного компонента вакцини проти SARS-CoV-2, наприклад тяжка алергічна реакція.

Висновок

Отримані дані свідчать про те, що ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 вища серед пацієнтів з онкозахворюваннями, особливо з гемобластозами та раком легень. Пацієнти з онкологічними захворюваннями загалом більш сприйнятливі до інфекції, ніж здорові, через імуносупресивний стан, обумовлений як пух-

линою, так і протираковою терапією. Онкопацієнти є групою високого ризику, тому слід застосовувати рекомендовані заходи з імунізації щодо COVID-19. При веденні онкологічних пацієнтів під час пандемії повинні враховуватися модифікуючі параметри, такі як: етапи розвитку спалаху коронавірусної інфекції в регіоні, можливості медичних сил і засобів на місцях, індивідуальний ризик інфікування, тяжкість і поширеність онкологічного процесу, супутні захворювання, вік та персоналізований підхід у схемах лікування. Також необхідно ретельно зважувати коефіцієнт ризику/користі під час проведення хірургічного, (нео)ад'ювантного і паліативного лікування в онкологічних пацієнтів.

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

Список літератури

1. Liang W. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020. 21(3). 335-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. PMID: 32066541.
2. ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. Available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19>.
3. Gosain R., Abdou Y., Singh A. et al. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Current oncology reports.* 2020 May 8. 22(5). 53. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7. PMID: 32385672.
4. Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 25. 6(7). 1108-10. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980. PMID: 32211820.
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020 Feb 10. 41(2). 145-51. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
6. Desai A., Sachdeva S., Parekh T., Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020 Apr. 6. 557-9. doi: 10.1200/GO.20.00097. PMID: 32250659.
7. Miyashita H., Mikami T., Chopra N. et al. Do Patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York city. *Ann. Oncol.* 2020 Aug. 31(8). 1088-9. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006. PMID: 32330541.
8. U.S. Food & Drug Administration. FDA drug shortages. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>.
9. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect.*

Dis. 2020 Jun. 20(6). 669-77. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7. PMID: 32240634.

10. Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. Available from: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf.

11. ECPC. Summary guidance for Covid-19 vaccination for cancer patients. Available from: <https://ecpc.org/covid-19-information>.

Отримано/Received 29.10.2021

Рецензовано/Revised 10.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2021 ■

E.E. Temirov, H.O. Vakulenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of the management of cancer patients during a pandemic of COVID-19 infection (literature review)

Abstract. The new coronavirus infection that causes COVID-19 is not yet fully controlled. However, there are reports of a high risk of severe complications in cancer patients that experienced COVID-19. The review presents information from the literature based on the experience gained in overcoming

this disease and its consequences, as well as recommendations for the treatment and vaccination of cancer patients during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; risk groups; mortality; oncoscreening; temporary treatment regimen; review

Вибрані тези щорічного конгресу Американського товариства клінічної онкології (2021 ASCO Annual Meeting)

Sara Elena Rebuzzi et al., Italy

Прогностична роль запальних біомаркерів периферичної крові й клінічних факторів у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком простати (mCRPC), які отримували радій-223 (Ra-223) (дослідження BIO-Ra-223)

Актуальність. Ra-223 є варіантом лікування пацієнтів із mCRPC з метастазами в кістки згідно з результатами дослідження ALSYMPCA, що показало покращання виживаності порівняно з плацебо. Останніми роками багато досліджень показали, що ця перевага в реальних пацієнтів нижче, ніж у дослідженні, імовірно, через неоптимальний відбір пацієнтів з поганими прогностичними характеристиками. Отже, необхідно було виділити прогностичні фактори для відбору пацієнтів із mCRPC, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від Ra-223. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні BIO-Ra-223 вивчалася прогностична роль імунних клітин периферичної крові й клінічних факторів для розробки нової прогностичної шкали для пацієнтів із mCRPC, які отримують Ra-223. **Методи.** Перед призначенням лікування Ra-223 проводився повний аналіз крові: нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС), лимфоцитарно-моноцитарне співвідношення, тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення, індекс системного запалення. Клінічні фактори включали стан до лікування згідно зі шкалою ECOG, оцінку за шкалою Глісона (GS), кількість кісткових метастазів, рівень лужної фосфатази (ЛФ), лінію терапії, попередню хімотерапію і наявність лімфаденопатій. Статистичний аналіз включав криві виживання для порогових значень біомаркерів, одно- і багатофакторний аналіз, внутрішню перевірку, розрахунок с-індексу і бальну систему Schneeweiss. **Результати.** З вересня 2013 по липень 2020 р. 519 пацієнтів із mCRPC отримали Ra-223. Медіана загальної виживаності всієї когорти становила 19,9 місяця. Усі біомаркери й клінічні

фактори (за винятком шкали GS) вірогідно передбачали загальну виживаність при однофакторному аналізі. При багатофакторному аналізі всі біомаркери, дані шкали ECOG PS, кількість кісткових метастазів і ЛФ вірогідно корелювали із загальною виживаністю. Багатофакторна модель із НЛС (< 3,1 проти $\geq 3,1$), балами за шкалою ECOG PS (0–1 проти 2–3), кількістю метастазів у кістки (< 6, 6–20, > 20) і рівнем ЛФ (< 220 проти ≥ 220) показала найвищий с-індекс (0,711), який зберігся після внутрішньої перевірки (с-індекс: 0,707). Використовуючи бальну систему Schneeweiss, 494 пацієнтів з повними даними об'єднали у дві прогностичні групи з різною медіаною загального виживання: група 1 (оцінка 0–4; 337 пацієнтів) з медіаною загального виживання 27,8 місяця і група 2 (оцінка 5–10; 157 пацієнтів) з медіаною загального виживання 9,7 місяця (співвідношення ризиків 4,03; $p < 0,001$). **Висновки.** Отримана оцінка, що складається з НЛС, оцінки за шкалою ECOG PS, кількості кісткових метастазів і рівня ЛФ, дозволяє ідентифікувати дві відмінні прогностичні групи пацієнтів із mCRPC. Більше того, ця оцінка легко й широко застосовується в клінічній практиці й дослідженнях без додаткових витрат. Хоча необхідна подальша валідація цієї системи оцінки, попередні результати показали, що вона може допомогти у відборі пацієнтів для лікування Ra-223.

Merve Hasanov et al., USA

Предиктори загальної виживаності пацієнтів з метастазами меланоми в головний мозок у сучасну епоху

Актуальність. Ведення пацієнтів з метастатичною меланою і їх загальна виживаність покращилися завдяки новим системним методам лікування. Однак відносно мало відомо про використання цих методів лікування і їх зв'язок із загальною виживаністю (ЗВ) у пацієнтів з метастазами меланоми в головний

мозок (МММ). Було вивчено велику когорту пацієнтів із МММ, щоб оцінити, як демографічні дані, характеристики захворювання й лікування пацієнтів із МММ впливають на ЗВ у даний час. **Методи.** Відповідно до протоколу, затвердженого наглядовою радою, були відібрані й проаналізовані ретроспективні дані пацієнтів з діагнозом МММ з 2014 по 2018 рік в онкологічному центрі MD Anderson Cancer Center (MDA). З аналізу були виключені пацієнти з діагнозом увеальної меланоми або меланоми слизової оболонки або іншими видами пухлини. Були вивчені: демографічні дані; термін виникнення й особливості початкової меланоми; термін виникнення й особливості МММ; початкове лікування до виявлення МММ і всі наступні курси лікування; ЗВ. ЗВ була визначена від виникнення МММ до останнього клінічного спостереження. **Результати.** Усього було ідентифіковано 401 хворого з МММ. Середній вік пацієнтів із МММ був 61 рік; 67 % були чоловіками і 46 % мали мутацію BRAF V600. При діагностуванні МММ у більшості (70 %) пацієнтів не було симптомів; 70 % мали супутнє неконтрольоване екстракраніальне захворювання; 36 % мали підвищений рівень ЛДГ у сироватці. Попереднє лікування включало імунотерапію в 39 % і таргетну терапію в 17 %. Середня кількість МММ — 2; 31 % мали > 3 МММ. Медіана найбільшого діаметра МММ становила 1,0 см, 9 % мали МММ > 3,0 см, а 5 % мали супутню лептоменінгеальну хворобу. Лікування, отримане після встановлення діагнозу, включало стереотаксичну радіохірургію (53 % як початкове лікування для МММ, 67 % у будь-який час після встановлення МММ), променевою терапією всього мозку (16 і 35 %), краніотомії (12 і 19 %), імунотерапію (37 і 74 %) і/або таргетну терапію (22 і 40 %). 31 % отримували стероїди під час початкового лікування МММ. При медіані клінічного спостереження 13,4 (0,0–82,8) місяця (міс.) медіана ЗВ становила 15,1 міс., а показники ЗВ через 1 і 2 роки становили 56 і 40 %. Показово, що стать, час до виникнення МММ і статус BRAF не були пов'язані із ЗВ (однофакторний аналіз). При мультифакторному аналізі клінічні ознаки, пов'язані з гіршою ЗВ, включали вік (чим старше, тим гірше прогноз), збільшення товщини первинної пухлини, підвищення ЛДГ, понад три МММ + супутня лептоменінгеальна хвороба + наявність симптомів і попередню імунотерапію. Серед усіх методів лікування, проведеного в будь-який час після встановлення МММ, променева терапія головного мозку (співвідношення ризиків (СР) 1,9; 95% ДІ 1,5–2,5) була пов'язана з гіршою ЗВ; стереотаксична радіохірургія (СР 0,7; 95% ДІ 0,5–0,8) і імунотерапія (СР 0,6; 95% ДІ 0,5–0,8) були пов'язані з кращою ЗВ. **Висновки.** На сьогодні, за даними однієї з найбільших когорт пацієнтів із МММ, ЗВ покращилася. Прогностичні фактори для ЗВ включають вік пацієнта, первинну пухлину й особливості МММ, попередні курси лікування й лікування безпосередньо МММ. Згодом будуть подані додаткові результати для оцінки кореляції призначеного лікування, особливостей хвороби і ЗВ.

David Kaldas et al., Egypt

Ретроспективне дослідження для оцінки впливу вірусного гепатиту С на прогноз і лікування множинної мієломи

Актуальність. Множинна мієлома (ММ) являє собою новоутворення з високодиференційованих В-клітин. На ММ припадає 1 % усіх видів раку і 10 % усіх гематологічних злоякісних новоутворень. Вірус хронічного гепатиту С (ВГС) — це інфекція, від якої страждає понад 71 млн пацієнтів у всьому світі. Цитотоксичні агенти й імуносупресивна терапія у вигляді стероїдів є основним напрямком терапії лімфоїдних злоякісних новоутворень, але ці препарати можуть загострювати хронічний вірусний гепатит і викликати неконтрольовану реплікацію вірусів гепатиту. Вплив інфекції ВГС на перебіг ММ залишається неясним. **Мета:** оцінити вплив ВГС-інфекції на прогноз і лікування пацієнтів з ММ. **Методи.** 10-річне ретроспективне дослідження пацієнтів з ММ було проведено у відділенні клінічної онкології Каїрського університету із січня 2009 року по квітень 2019 року. **Результати.** За цей час у 150 пацієнтів була діагностована ММ, 109 (72,7 %) мали негативний статус ВГС, 24 (16 %) мали позитивний статус ВГС, і в 17 (11,3 %) статус ВГС був невідомий. Середній вік становив 51 і 54 роки для груп з негативним і позитивним гепатитом С відповідно зі статистично незначною різницею (p -значення > 0,2). При багатофакторному аналізі інфекція ВГС була незалежним чинником, пов'язаним із загальною виживаністю (ЗВ), однак вік, рівні креатиніну і гемоглобіну вірогідно корелювали із ЗВ ($p < 0,009$; 0,008; 0,031 відповідно). Медіана ЗВ для групи з негативним результатом ВГС становила 31,11 місяця (95% ДІ: 22,62–39,61) порівняно з 37,66 місяця (95% ДІ: 7,19–68,13) для групи з позитивним результатом. Середня ЗВ без прогресування для всіх пацієнтів становила 18,9 місяця, для пацієнтів з позитивним результатом ВГС — 15,36 місяця (95% ДІ: 13,18–17,54), а для пацієнтів з негативним результатом — 20,49 місяця (95% ДІ: 14,13–26,85). Вік до 60 років і рівень креатиніну менше за 2 мг/дл були статистично значущими для сприятливої безрецидивної виживаності ($p < 0,030$ і 0,034 відповідно). **Висновки.** Вік, рівень креатиніну й гемоглобіну є важливими прогностичними факторами при ММ, але статус ВГС не впливає на загальну виживаність або виживаність без прогресування захворювання. Інфекція ВГС не повинна бути протипоказанням до терапії ММ.

Ana Maria Lopez et al., USA

Підтримка психічного благополуччя медичних працівників під час пандемії

Актуальність. Вигоряння серед медичних працівників було добре задокументоване як явище, що ставить під загрозу якість і життєздатність орієнтованої

на пацієнта медичної допомоги, особливо в онкології. Через надзвичайні потреби, пов'язані з пандемією, емоційне вигорання перетворилося на кризу суспільної охорони здоров'я, що вимагає негайної уваги для збереження благополуччя медичного персоналу. На початку пандемії Онкологічний центр Сідні Кіммела (SKCC) у Джефферсоні, міському онкологічному центрі, перевів заходи щодо підтримки у віртуальну форму. Спочатку медичні працівники (МП) зверталися за підтримкою, відвідуючи програми для пацієнтів. У відповідь Онкологічний центр Сідні Кіммела ініціював віртуальні програми, щоб підтримати добробут і потреби команди МП. **Методи.** Протягом декількох тижнів після закриття штату через пандемію були ініційовані програми для вирішення проблем, пов'язаних з підтримкою МП: «Ефективне подолання» і «Усвідомлення» (Coping Effectively and Mindfulness Moments). Кожну 30-хвилинну сесію проводили ліцензований психолог і соціальний працівник. «Ефективне подолання» пропонує стратегії лікування, засновані на доказах, включно з діалектичною поведінковою терапією, терапією прийняття й прихильності і когнітивно-поведінковою терапією, щоб впоратися з дистресом і вигоранням. «Усвідомлення» ґрунтується на практиках зниження стресу на основі усвідомленості, включно із спостереженням за диханням і медитаціями з інструктором. Ці програми постійно пропонувалися протягом усієї пандемії. Шварц-раунди, спрямовані на підтримку людського фактора в охороні здоров'я, включали модеровані обговорення на гарячі теми, чотири з яких були присвячені пандемії. Ці обговорення дозволяють МП зібратися разом, щоб обговорити складні теми й емоції, що зачіпають різних професіоналів. Усі програми оцінювалися за допомогою одного питання, щоб виміряти вплив сеансу на зменшення стресу. Кожна програма починалася і закінчувалася опитуванням, у якому ставили питання: «Наскільки ви засмучені в даний час?» Учасники відповідали за шкалою Лайкерта від 0 до 10, де 10 вказує на найвищий рівень стресу. **Результати:** з 31 березня 340 співробітників відвідали «Усвідомлення» і 236 співробітників відвідали «Ефективне подолання». З березня 2020 року по лютий 2021 року 382 учасники виміряли рівень свого дистресу до і після відвідин програми для персоналу. Шварц-раунди об'єднали 471 МП із різних дисциплін. Учасників попросили пройти оцінку після раундів. 31 % учасників програми заповнили форму оцінки, а 89 % оцінили програму як виняткову/дуже добру. **Висновки.** Незважаючи на проблеми, пов'язані з COVID-19, створення

віртуальних програм підтримки персоналу під час пандемії було швидким і продуманим рішенням. Підвищена відвідуваність і відгуки є багатообіцяючими індикаторами зниження вигорання серед МП.

Jianrong Zhang et al., Australia

Своєчасність надання допомоги при раку легенів: систематичний огляд систематичних оглядів/оглядів предметного поля щодо факторів ризику й втручань

Актуальність. Рак легенів є провідною причиною смерті від раку в усьому світі, і більше ніж половина випадків раку легенів діагностуються на пізній стадії, що вказує на термінову необхідність покращити своєчасність надання послуг з лікування раку легенів. У цьому систематичному огляді ми підсумовуємо поточні дані про фактори ризику й втручання за діагностичними й лікувальними інтервалами. **Методи.** Відповідні статті були опубліковані в систематичних оглядах або невеликих оглядах і метааналізах, у яких використовувався систематичний пошук для більш тривалого дослідження факторів ризику. Пошук статей здійснювався через PubMed, Embase, Web of Science і Кокранівську бібліотеку; діапазон дат пошуку був від створення бази даних до 6 серпня 2020 року (ідентифікатор PROSPERO: CRD42020203530). **Результати.** Було включено в цілому 16 різних оглядів, опублікованих у 2002–2020 рр. (10 за факторами ризику і 9 за втручаннями). Було встановлено, що фактори ризику перетиналися, впливаючи на збільшення інтервалів діагностики й лікування. Однак ці фактори можна підсумувати щодо рівнів пухлини, пацієнта, постачальника медичних послуг і системи охорони здоров'я в такий спосіб:

— рівень пухлини: аденокарцинома невеликого розміру;

— рівень пацієнта: проживання в сільській місцевості, більш низький рівень освіти, низький рівень доходів, більша відстань до медичних центрів, неспецифічний симптом, небіла раса (в США), страх і відсутність знань про рак легенів;

— на рівні провайдера медичних послуг: низький індекс настороженості, багаторазові консультації з приводу діагностики, пропущений діагноз;

— на рівні системи охорони здоров'я: тривалий час очікування госпіталізації, нездатність системи охорони здоров'я лікувати всіх пацієнтів, висока вартість, недоступність або відсутність діагностичних інструментів/досліджень, погані організація та управління медичними послугами. Ці огляди показали, що для скорочення часових інтервалів ефективні втручання повинні включати мультидисциплінарні бригади або клініки, клініки, що спеціалізуються на захворюваннях легенів, додаткову професійну підготовку медсестер або інші програми координації допомоги. У цих оглядах ми виявили, що про типи тимчасових інтервалів, використаних у первинних дослідженнях, не повідомлялося.

Таблиця 1. Наскільки ви засмучені в даний час? (Середня оцінка за шкалою 1–10)

	Ефективне подолання	Усвідомлення для професіоналів
Кількість учасників	236	340
До	5,37	5,28
Після	2,92	3,5

Висновки. Фактори ризику, виявлені в поточних оглядах, вказують на нерівність у своєчасному доступі до послуг з лікування раку легенів, а також на можливість покращань для скорочення часу очікування на рівні пацієнта, постачальника медичних послуг і системи охорони здоров'я. Щоб скоротити час очікування, слід розглянути можливість реалізації ефективних втручань, запропонованих на підставі поточних оглядів.

Puyuan Wu et al., China

Передопераційна хіміотерапія в поєднанні з інгібітором PD-1 при місцевопоширеному операбельному або потенційно резектабельному плоскоклітинному раку стравоходу: дослідження в реальних умовах

Актуальність. Передопераційна терапія плоскоклітинного раку стравоходу (ПКРС) вступає в еру комбінованої терапії з інгібітором PD-1 після успішного застосування антитіл до PD-1 у терапії першої і другої лінії при поширеному ПКРС. У цьому одноцентровому дослідженні ретроспективно проаналізовано ефективність і безпеку передопераційної хіміотерапії в поєднанні з антитілом PD-1 у пацієнтів з місцевопоширеним операбельним або потенційно операбельним ПКРС. **Методи.** У дослідження були включені операбельні або потенційно операбельні пацієнти з місцевим ПКРС, які одержували передопераційну хіміотерапію в поєднанні з інгібітором PD-1 у нашому центрі з квітня 2020 року по грудень 2020 року. Схема лікування включала від 2 до 4 циклів ліпосомального паклітакселу (135–175 мг/м²) або паклітакселу, пов'язаного з альбуміном (180 мг/м²), плюс надаплатин (75 мг/м²) або лобаплатин (30 мг/м²) у поєднанні з інгібіторами PD-1 (торипалімаб 13/20, синтілімаб 3/20, пембролізумаб

2/20, камрелізумаб 1/20, тислелізумаб 1/20) у стандартній терапевтичній дозі з подальшою оцінкою відповіді пухлини й хірургічним втручанням. Первинною кінцевою точкою були безпека, відповідь пухлини й частота повної патологічної відповіді (pCR). **Результати.** Усього 20 пацієнтів, включно із 17 чоловіками і 3 жінками, з яких середній вік становив 65 років і 85 % мали стадію III–IVA (AJCC-8), були включені в дослідження. З усіх пацієнтів 18 пацієнтів пройшли 2 цикли терапії та оцінку безпеки, 13 пацієнтів перенесли операцію, 2 пацієнти очікували операції, а 2 пацієнти із частковою відповіддю відмовилися від операції і були підготовлені до радикальної хіміопроменевої терапії. Пов'язані з лікуванням побічні ефекти, що перевищують рівень 3-го ступеня, включали лейкопенію — 5,6 % (1/18), нейтропенію — 16,7 % (3/18), тромбоцитопенію — 5,6 % (1/18) і імунний гепатит — 5,6 % (1/18). Серйозних ускладнень, пов'язаних з операцією, не було. Частота об'єктивної відповіді становила 70,6 % (12/17), а частота контролю захворювання — 100 % (17/17). Частота резекції R0 становила 92,3 % (12/13), частота повної патологічної відповіді становила 15,4 % (2/13), а 61,5 % (8/13) пацієнтів перейшли на I стадію урT1-2N0M0. Один пацієнт нарешті досяг повної патологічної відповіді після переходу на передопераційну хіміопроменеву терапію через прогресування після лікування хіміотерапією і інгібітором PD-1. **Висновки.** Передопераційна хіміотерапевтична комбінована терапія інгібітором PD-1 добре переносилася й мала високу ефективність при місцевопоширеному операбельному і потенційно операбельному ПКРС. Оскільки в дослідження були включені деякі потенційно операбельні пацієнти з пізньою стадією, частота повної патологічної відповіді може бути знижена. Подальше дослідження спрямоване на пошук ефективного біомаркера, включно з експресією PD-L1 і інфільтрацією Т-лімфоцитів CD8+. Більш того, для отримання кращих доказів необхідні добре сплановані рандомізовані проспективні дослідження. ■

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 «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

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

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

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

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

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISУ

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, PИHЦ тощо.

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

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

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 мінімуму 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 пристатейного 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 (транслітерацію 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 програми Advego plagiat або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вівірена 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 (67) 325-10-26.

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

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

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

001120	Онкоурология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексева, И.Г. Русакова. — 688 с.	1114,00
001115	Опухоли женской репродуктивной системы / Чистякова С.С.	115,00
001108	Опухоли спинного мозга и позвоночника / Под редакцией Зозули Ю.А. — 512 с.	851,00
001086	Острый промиелоцитарный лейкоз: руководство / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. — 208 с.	189,00
001047	Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей (3-е изд., испр. и доп.) / К.А. Агамова. — 768 с.	526,00
001001	Первичный и метастатический рак печени / Р.К.Тациев. — 336 с.	150,00
001143	Підтримуюча терапія онкологічних хворих / Зотов О.С. — 98 с.	50,00
001036	Почему лучевое исследование необходимо в диагностике современного рака желудка / Л.М. Портной.	322,00
001007	Природные средства против рака. — 112 с.	50,00
001081	Профилактика опухолей / С.И. 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
Терапія, сімейна медицина		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	280,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	230,00

T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	380,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	380,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Воро-ненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 130 с.	220,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рощін Г.Г., Воро-ненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 288 с.	180,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозу-ля І.С. — 122 с.	180,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Риков С.О. — 258 с.	350,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губ-ський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 208 с.	180,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	230,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	180,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шеке-ра О.Г., Воро-ненко Ю.В. — 208 с.	180,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 414 с.	380,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шеке-ра О.Г. — 166 с.	180,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психо-терапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зино-вьев. — 128 с.	50,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Збо-ровский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	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.	429,00

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

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



«Аксімед»
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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ТРИМАЙ У ШОРАХ ПРОГРЕСУВАННЯ

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



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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг

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

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

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

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

 **IPSEN**
Innovation for patient care



Соматулін Аутожель
ланреотид